

Периодический теоретический и научно-практический журнал

ISSN 2075-4094

DOI 10.12737/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ  
(Электронный журнал)**

\* \* \*

**JOURNAL OF NEW  
MEDICAL  
TECHNOLOGIES,  
eEdition**

Том 10, №1, 2016

**RUSSIA, TULA**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл N ФС 77-33559 от 18.09.2008г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 25.05.2012г.

Журнал основан в июле 1994 года в г.Туле. Электронная версия журнала выходит с 2007г. Пополняется в течение года.

**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:**

Тульский государственный университет.

**ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:**

*Главный редактор:*

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула).

*Зам. главного редактора:*

Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула).

**Зав. редакцией** Е.В. Дронова.

**Редактор** Е.В. Дронова.

**Перевод** И.С. Данилова.

**Цель журнала:** информирование о научных достижениях.

**Задачи журнала:** ознакомление научных работников, преподавателей, аспирантов, организаторов здравоохранения, врачей и фармацевтов с достижениями в области новых медицинских технологий.

**Тематические направления:** технологии восстановительной медицины, спортивной медицины, физиотерапии, санаторно-курортного лечения; биоинформатика; математическая биология; методологии системного анализа и синтеза в медико-биологических исследованиях; нанотехнологии в биомедицине; теоретические вопросы биологии и физиологии человека; математическое моделирование функционирования органов и систем; взаимодействие физических полей с живым веществом; клиника и методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний; функциональная и инструментальная диагностика; новые лекарственные формы; медицинские аспекты экологии; оздоровительные методы; исследования и разработка лечебно-диагностической аппаратуры и инструментария, систем управления в медицине и биологии; программное и техническое обеспечение новых медицинских технологий и экологических исследований. В журнале также отражены основные направления деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

**Отрасли науки:**

- 1. Медицинские науки** (14.00.00), группы:  
клиническая медицина (14.01.00);  
профилактическая медицина (14.02.00);  
медико-биологические науки (14.03.00).
- 2. Биологические науки** (03.00.00), группа:  
физико-химическая биология (03.01.00).
- 3. Технические науки** (05.00.00), группа:  
приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы (05.11.00).

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:** 200028, Тула, ул. Смидович, д.12; ТулГУ, мединститут, тел. (4872)73-44-73, e-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru, сайт: [http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index\\_e.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html).

**РЕДАКЦИЯ**

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-33559 от 18 сентября 2008 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций, регистрационное свидетельство электронного издания N 486, номер госрегистрации №0421200129 от 20.09.2011 г. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar.  
Перечень ВАКа от 25.05.12г. - п. 369.

**DOI:10.12737/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094**

**Главный редактор:**

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, заведующий кафедрой "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)

*Зам. главного редактора:*

Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

**Редакционная коллегия:**

Киреев Семен Семенович д.м.н., профессор, зам. директора, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)

Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Сапожников Владимир Григорьевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Честнова Татьяна Викторовна д.б.н., зав. кафедрой "Санитарно-гигиенические и профилактические дисциплины" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Еськов Валерий Матвеевич д.б.н., д.ф-м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биофизики и биокибернетики сложных систем Сургутского государственного университета (Сургут)

Валентинов Борис Геннадьевич к.б.н., директор НКО "Фонд содействия изучению и внедрению лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения" (Москва)

Ластовецкий Альберт Генрихович д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения развития медицинской помощи и профилактики ФГУ "ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения", зам. руководителя ТК468 при ФГУ "ЦНИИОИЗ", эксперт по стандартизации Ростехрегулирования, эксперт аналитического управления при Правительстве РФ (Москва)

Зав. редакцией: Е.В. Дронова  
Редактор: Е.В. Дронова  
Перевод: И.С. Данилова

**Научно-координационный совет:**

*Биологические науки:*

- Жеребцова Валентина Александровна д.б.н., директор Тульской областной детской психоневрологической больницы, главный детский специалист по медицинской реабилитации Тульской области, профессор кафедры "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Руанет Виктор Вадимович д.б.н., преподаватель медицинского колледжа РАН (Москва)
- Филатова Ольга Евгеньевна д.б.н., профессор, институт медико-биологических проблем Сургутского государственного университета (Сургут)
- Чемерис Николай Константинович д.б.н., профессор ПушГУ, зав. лабораторией Института биофизики клетки РАН (г. Пущино, Московская обл.)

*Медицинские науки:*

- Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)
- Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, членом Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва) и Американской гастроэнтерологической ассоциации
- Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Горбенко Павел Петрович д.м.н., профессор, ректор Федерального государственного образовательного учреждения "Национальный институт здоровья" (Санкт-Петербург)
- Иванов Денис Викторович д.м.н., ген. директор ООО "Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий" (Москва)
- Колесников Сергей Иванович академик РАН, д.м.н., профессор, президент Ассоциации производителей фармацевтической продукции и медицинских изделий (Москва)
- Лукичев Олег Дмитриевич д.м.н., профессор, председатель общественной организации "Общество православных врачей" (Тула)
- Марийко Владимир Александрович д.м.н., зав. кафедрой "Хирургия №2" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
- Павлов Олег Георгиевич д.м.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)

Полунина Ольга Сергеевна	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета Астраханского государственного медицинского института (Астрахань)
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна	д.м.н., профессор кафедры "Акушерство и гинекология" Тульского государственного университета (Тула)
Хритинин Дмитрий Федорович	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры "Психиатрия и наркология" Первого медицинского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва)
Юргель Николай Викторович	д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, профессор кафедры управления здравоохранением и лекарственного менеджмента Первого медицинского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Москва)
<i>Технические науки:</i>	
Кузнецов Олег Леонидович	д.т.н., профессор, президент университета "Дубна" (Московская область), президент Российской академии естественных наук
Минаков Евгений Иванович	д.т.н., профессор кафедры "Радиоэлектроника", начальник медицинского информационно-аналитического центра медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Попечителей Евгений Парфирович	д.т.н., профессор, кафедра БТС Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета (Санкт-Петербург)
Русак Олег Николаевич	д.т.н., профессор, президент Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности (Санкт-Петербург)
<i>Иностранные члены:</i>	
W. Kofler	доктор медицины, профессор, Медицинский университет Инсбрук, Австрия; Социальная медицина и школа здравоохранения, профессор кафедры нормальной физиологии МГМУ им. И.М.Сеченова
V.G. Tyminsky	к.г-м.н., профессор, Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.V. (Германия)
Weidong Pan	PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China), Learning Management Systems Developer (Китай)
T. Huchinsky	д.м.н., ректор Академии физкультуры и спорта (с. Сопот, Польша)

**АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета  
Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73  
E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru [http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index\\_e.html](http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html)

СОДЕРЖАНИЕ

**БИОЛОГИЯ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. ФИЗИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ  
МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА  
BIOLOGY OF COMPOUND SYSTEMS. MATHEMATIC BIOLOGY AND BIOINFORMATION IN  
MEDICOBIOLOGICAL SYSTEMS**

- ХРОМУШИН В.А., ХРОМУШИН О.В., КИТАНИНА К.Ю.**  
О РЕАЛИЗАЦИИ АЛГОРИТМА РАСПОЗНАВАНИЯ ТЕКСТА В БАЗЕ ДАННЫХ 10  
**KHROMUSHIN V.A., KHROMUSHIN O.V., KITANINA K.YU.**  
ABOUT THE USE OF THE RECOGNITION ALGORITHM OF THE TEXT IN DATABASE
- ХРОМУШИН В.А., ЕСЬКОВ В.М., ХЕТАГУРОВА А.К.**  
ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА, ОБРАБОТКИ И УПРАВЛЕНИЯ 15  
ИНФОРМАЦИЕЙ В ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
**KHROMUSHIN V.A., ESKOV V.M., KHETAGUROVA A.K.**  
INNOVATIVE METHODS OF ANALYZING, PROCESSING AND INFORMATION  
MANAGEMENT IN HEALTH SYSTEM
- ЕСЬКОВ В.В., КАРПИН В.А., БУРМАСОВА А.В., ШЕРСТЮК Е.С.**  
ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КВАЗИАТТРАКТОРОВ БОЛЬНЫХ 22  
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ, НАХОДЯЩИХСЯ В  
УСЛОВИЯХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
**ESKOV V.V., KARPIN V.A., BURMASOVA A.V., SHERSTYUK E.S.**  
CHAOTIC DYNAMICS PARAMETERS OF QUASI-ATTRACTOR IN THE PATIENTS WITH  
PEPTIC ULCER DUODENUM IN TERMS OF THE MEDICAL AND PHYSIOTHERAPY
- НИФОНТОВА О.Л., ШАКИРОВА Л.С., НЕРСИСЯН Н.Н., РАССАДИНА Ю.В.**  
ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ ВАРИАбельНОСТИ 34  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ШИРОТНОМ ПЕРЕМЕЩЕНИИ  
**NIFONTOVA O.L., SHAKIROVA L.S., NERSISYAN N.N., RASSADINA Y.V.**  
DYNAMICS OF SPECTRAL POWER OF HEART RATE VARIABILITY IN STUDENTS THE  
LATITUDINAL MOVEMENT
- БАЖЕНОВА А.Е., ШЕРСТЮК Е.С., МИРЮГИН А.А., ПОТЕТЮРИНА Е.С.**  
МЕТОД МНОГОМЕРНЫХ ФАЗОВЫХ ПРОСТРАНСТВ В ОЦЕНКЕ ХАОТИЧЕСКОЙ 43  
ДИНАМИКИ ТРЕМОРА В УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКИХ НАГРУЗОК  
**BAZHENOVA A.E., SHERSTEUK E.S., MIRUGIN A.A., POTETEURINA E.S.**  
THE METHOD OF MULTIDIMENSIONAL PHASE SPACE IN THE ASSESSMENT OF  
CHAOTIC DYNAMICS OF TREMOR IN THE STATIC LOADS
- КИТАНИНА К.Ю., ХАДАРТЦЕВ А.А., ХРОМУШИН О.В., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г.**  
ПОДГОТОВКА ДАННЫХ ДЛЯ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА В МЕДИЦИНЕ И 48  
БИОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ  
**KITANINA K.Yu., KHADARTSEV A.A., KHROMUSHIN O.V., LASTOVETS A.G.**  
DATA PREPARATION FOR MULTIVARIANTE ANALYSIS IN MEDECINE AND BIOLOGY  
BY ALGEBRAIC MODEL OF CONSTRUCTIVE LOGIC

**КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ  
CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL  
DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS**

- ЕЛИПАШЕВ А.А., НИКОЛЬСКИЙ В.О., ШПРЫКОВ А.С.**  
ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ПО 54  
МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ) ОТ РАЗЛИЧНОЙ ДАВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У  
ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
ЛЕГКИХ  
**ELIPASHEV A.A., NIKOLSKY V.O., SHPRYKOV A.S.**  
ACTIVITIES OF TUBERCULAR INFLAMMATION (ON THE MORPHOLOGICAL DATA)

WITH DIFFERENT DURATION IN THE PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS <b>МАКИШЕВА Р.Т.</b> АДАПТИВНЫЙ СМЫСЛ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ <b>MAKISHEVA R.T.</b> THE ADAPTIVE MEANING OF INSULIN RESISTANCE	60
<b>КИРЕЕВ В.Ю., КИТИАШВИЛИ Д.И.</b> СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СЕДАЦИИ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ <b>KIREEV V.Y., KITIASHVILI D.I.</b> MODERN SEDATION ASPECTS AT ENDOSCOPIC EXAMINATION	68
<b>МАКИШЕВА Р.Т.</b> ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВЫЗВАНО ИЗБЫТОЧНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ИНСУЛИНА <b>MAKISHEVA R.T.</b> CELL DAMAGE IN DIABETES MELLITUS CAUSED BY EXCESSIVE ACTION OF INSULIN	72
<b>ЛОГАТКИНА А.В., БОНДАРЬ С.С., АРЖНИКОВ В.В., ТЕРЕХОВ И.В.</b> ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ, РАСТВОРИМЫХ ФОРМ КОСТИМУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ И ОКСИДИ АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ МИКРОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ <b>LOGATKINA A.V., BONDAR' S.S., ARJNIKOV V.V., TEREKHOV I.V.</b> THE CONDITION OF THE PRODUCTION OF CYTOKINES, SOLUBLE CO-STIMULATORY MOLECULES, INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS AND NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSITY MICROWAVE THERAPY	82
<b>БОНДАРЬ С.С., ЛОГАТКИНА А.В., ТЕРЕХОВ И.В.</b> ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В АГРАНУЛОЦИТАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ОТ УРОВНЯ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ПРОТЕИНКИНАЗЫ P38 НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ <b>BONDAR' S.S., LOGATKINA A.V., TEREKHOV I.V.</b> DEPENDENCE OF THE CONTENT OF INDIVIDUAL MOLECULES IN AGRANUCOCYTES OF WHOLE BLOOD AT CORONARY HEART DISEASE FROM THE LEVEL OF PHOSPHORYLATION OF PROTEIN KINASE R 38 IN TERMS OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION	93
<b>ШАРАНДОВА Е.К., ПОТЕХИНА Ю.П., ПРОДИУС П.А.</b> ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИНАМИКИ ОВЛАДЕНИЯ МЕТОДИКОЙ АУТОГЕННОЙ ТРЕНИРОВКИ <b>SHARANDVA E.K., POTEKHINA YU.P., PRODIUS P.A.</b> PHYSIOLOGICAL CRITERIA DYNAMICS OF MASTERING TECHNIQUE OF THE AUTOGENOUS TRAINING	102
<b>АХЛАКОВ М.К., МУНАССАР М.А., СУВОРОВ Н.Б.</b> ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОЗДОРОВИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕДУР <b>AKHLAKOV M.K., MUNASSAR M.A., SUVOROV N.B.</b> CONTROL FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF HUMAN BODY AT THE HEALTH-RESTORATIVE TREATMENTS	108
<b>АНТОНОВ А.К.</b> ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И УЛУЧШЕНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ МЕТОДОВ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ <b>ANTONOV A.K.</b> SURGICAL TREATMENT AND IMPROVEMENT RECOVERY PROCESSES IN PATIENTS WITH THE MUSCULOSKELETAL TUMORS BY THE APPLICATION OF NEW METHODS OF IMMUNODIAGNOSTICS AND IMMUNOCORRECTION	114
<b>РАННЕВА Л.К., ХАДАРЦЕВА К.А.</b> ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «СПИРАМИЦИН-ВЕРО» И РАСТВОРА «АНОЛИТ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ <b>RANNEVA L.K., KHADARTSEVA K.A.</b>	122

USE OF THE DRUG «SPIRAMYCIN-VERO» AND THE SOLUTION «ANOLYTE» FOR TREATMENT OF THE VULVOVAGINITIS	
<b>ШПАКОВСКИЙ М.С., БУДАЕВ А.В., РАЗУМОВ А.С., КАЗАНИН К.С., АРДАШЕВ И.П., БАСОВ А.В., ГРИБАНОВ Н.И., НИКИТЕНКО Е.В.</b>	
РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА ПОСЛЕ ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПЕРФТОРАН» ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (экспериментальное исследование)	127
<b>SHRAKOVSKIY M.S., BUDAEV A.V., RAZUMOV A.S., KAZANIN K.S., ARDASHEV I.P., BASOV A.V., GRIBANOV N.I., NIKITENKO E.V.</b>	
CYTOMORPHOMETRIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESULTS OF REGENERATE BONE AFTER INTRAOSSEOUS INJECTION OF THE DRUG "PERFTORAN" AT THE OSTEOSYNTHESIS OF FEMORAL NECK FRACTURES (experimental study)	
<b>РЫБИНА И.Л.</b>	
АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ В МОНИТОРИНГЕ ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА	135
<b>RYBINA I.L.</b>	
SERUM ENZYME MONITORING IN TRAINING OF ELITE ATHLETES IN ENDURANCE SPORTS	
<b>БИЦОВ В.Д., ТРОИЦКИЙ А.С., БЕЛЫХ Е.В.</b>	
ПОДВОДНАЯ ФОТОТЕРАПИЯ СПОРТИВНОЙ ТРАВМЫ	140
<b>BITSOEV V.D., TROITSKY A.S., BELUKH E.V.</b>	
UNDERWATER PHOTOTHERAPY IN SPORTS INJURIES	
<b>МАКИШЕВА Р.Т.</b>	
ПУТИ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	144
<b>MAKISHEVA R.T.</b>	
THE PROTECTIVE WAYS OF THE BODY FROM CELL DAMAGE AT THE DIABETES MELLITUS	
<b>КАВЕРИНА Е.В., ФОМИНА А.В.</b>	
ИЗУЧЕНИЕ МНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ НА ПРИМЕРЕ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ	153
<b>KAVERINA E.V., FOMINA A.V.</b>	
STUDY OF PHARMACISTS' OPINIONS ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC SKIN DISEASES AND SUBCUTANEOUS TISSUE ON THE EXAMPLE OF THE TULA REGION	
<b>РЫБАЛКО А.С., ОРЛОВ А.А., ГРИГОРЬЯН А.С.</b>	
НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ И ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ ПОЛНОМ И НЕПОЛНОМ ВЫВИХЕ ЗУБОВ	158
<b>RYBALKO A.S., ORLOV A.A., GRIGOR'YAN A.S.</b>	
NEW APPROCHES TO AESTHETIC AND FUNCTIONAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH INJURY OF THE ALVEOLAR BONE AND JAW IN COMPLETE AND INCOMPLETE LUXATION OF THE TEETH	
<b>ТАНАНЯН А.О.</b>	
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В БЛИЖАЙШИЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ	164
<b>TANANYAN A.O.</b>	
THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH METASTASES IN THE NEXT ORGANS AND TISSUES	
<b>ЯЦЕНКО О.Ю.</b>	
ПСЕВДОТУМОР ОРБИТЫ: ОСОБЕННОСТИ ИЗОБРАЖЕНИЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ	168
<b>YATSENKO O.YU.</b>	
PSEUDOTUMOR ORBIT: IMAGE FEATURES OF COMPUTER TOMOGRAPHY	
<b>БЕРИХАНОВА Р.Р., МИНЕНКО И.А.</b>	
ДИНАМИКА УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ФОНЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С	178



МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <b>BERIHANOVA R.R., MINENKO I.A.</b> DYNAMICS OF THE SEXUAL HORMONES LEVEL ON THE BACKGROUND OF THE NON-HORMONAL CORRECTION OF CLIMACTERIC DISORDERS IN PATIENTS WITH THE METABOLIC SYNDROME	
<b>МАЙОРОВА А.В., СТЕПАНОВА Э.Ф., ХАДАРЦЕВ А.А.</b> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДИМЕБОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	181
<b>MA'OROVA A.V., STEPANOVA E.F., KHADARTSEV A.A.</b> EFFICIENCY EVALUATION OF THE DIMEBON GEL IN EXPERIMENT	
<b>ДОРОГОВА И.В., БАРТОШ Л.Ф., ТИПИКИН В.А., УСАНОВ В.Д., БОЧАРНИКОВ Д.Ю.</b> ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ РИГИДНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА	189
<b>DOROGOVA I.V., BARTOSH L.F., TIPIKIN V.A., USANOV V.D., BOCHARNIKOV D.Y.</b> PARAMETERS OF CENTRAL BLOOD PRESSURE AND VESSELS RIGIDITY IN PREGNANT WOMEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOE-HYPOPNEA	
<b>СОЛОДУН М.В.</b> ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГОДОВОГО ИСХОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	196
<b>SOLODUN M.V.</b> GENETIC MARKERS ONE-YEAR OUTCOME OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION	

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ**  
**MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT**

<b>БАШКАТОВА Ю.В., КАРПИН В.А., ТЕН Р.Б., ШАКИРОВА Л.С.</b> МАТРИЦЫ ПАРНЫХ СРАВНЕНИЙ ВЫБОРОК В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ОРГАНИЗМ	201
<b>BASHKATOVA YU.V., KARPIN V.A., TEN R.B., SHAKIROVA L.S.</b> MATRIX OF PAIRWISE COMPARISONS OF SAMPLES IN EVALUATION OF THE EFFECT OF DOSED PHYSICAL LOAD ON THE BODY BY	
<b>ГОРБУНОВ Д.В., БЕРЕСТИН Д.К., ЧЕРНИКОВ Н.А., СТРЕЛЬЦОВА Т.В.</b> ЭНТРОПИИ В ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ ТРЕМОРА С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ ХАОСА И САМООРГАНИЗАЦИИ	206
<b>GORBUNOV D.V., BERESTIN D.K., CHERNIKOV N.A., STRELTSOVA T.V.</b> ENTROPY IN THE EVALUATION OF TREMOR PARAMETERS FROM THE POSITION OF THE CHAOS THEORY AND SELF-ORGANIZATION	

**РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ**  
**EDITORIAL PORTOLIO**

<b>НЕФЁДОВ П.В., ПЧЁЛЬНИК О.А., КУНДЕЛЕКОВ А.Г., КОЛЫЧЕВА С.С., НЕФЁДОВА Л.В.</b> О ВЛИЯНИИ БАЗОВЫХ СТАНЦИЙ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ БОЛЕЗНЯМИ VI, VIII, IX И XVII КЛАССОВ	212
<b>NEFEDOV P.V., PCHELNIK O.A., KUNDELEKOV A.G., KOLYCHEVA S.S., NEFEDOVA L.V.</b> ABOUT THE EFFECTS OF CELLULAR BASE STATIONS ON THE INCIDENCE OF DISEASE VI, VIII, IX AND XVII CLASSES OF THE ADULT POPULATION OF THE KRASNODAR REGION	

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**  
**LITERATURE REVIEWS**

<b>СОБОЛЕВА Т.С., СОБОЛЕВ Д.В.</b> ВЛИЯНИЕ КОСМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА ЧЕЛОВЕКА И ФЕНОМЕН ЖЕНСКОГО СПОРТА	220
<b>SOBOLEVA T.S., SOBOLEV D.V.</b>	

THE EFFECT OF SPACE FACTORS ON THE FORMATION OF GENDER AND THE PHENOMENON OF WOMEN'S SPORTS	
<b>ВОРОБЬЕВА А.В.</b>	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	229
<b>ВОРОВІУОВА А.У.</b>	
THE PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN (literature review)	
<b>БРОНФМАН С.А., ШЕРИНА Т.Ф., ИВАНОВА Л.П., КУДАЕВА Л.М.</b>	
УГРЕВАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АЛЛОПАТИЧЕСКИМИ И НЕЛЕКАРСТВЕННЫМИ МЕТОДАМИ	235
<b>BRONFMAN S.A., SHERINA T.F., IVANOVA L.P., KUDAIEVA L.M.</b>	
ACNE VULGARIS: CONTEMPORARY CONCEPT OF PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF INTEGRATED PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT	
<b>МОРОЗОВ В.Н., ГЛАДКИХ П.Г., ХАДАРЦЕВА К.А.</b>	
ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (обзор литературы)	241
<b>MOROZOV V.N., GLADKIKH P.G., KHADARTSEVA K.A.</b>	
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (literature review)	

## О РЕАЛИЗАЦИИ АЛГОРИТМА РАСПОЗНАВАНИЯ ТЕКСТА В БАЗЕ ДАННЫХ

В.А. ХРОМУШИН\*, О.В. ХРОМУШИН\*\*, К.Ю. КИТАНИНА\*

\*Тулский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028,  
e-mail: vik@khromushin.com

\*\*Тулское отделение Академии медико-технических наук, а/я 1842, Тула, Россия, 300026

**Аннотация.** В статье рассматриваются особенности реализации алгоритма распознавания текста методом «скользящего увеличивающегося окна», используемого для кодирования множественных причин смерти. Используемый алгоритм динамически «настраивает» степень совпадения и находит наиболее похожий вариант, а также позволяет распознавать текст с грамматическими ошибками и с переставленными словами в формулировке причины смерти.

В статье представлены три варианта реализации алгоритма распознавания текста, увеличивающих быстродействие. Первый вариант основан на исключении одного из цикла путем замены его одновременным вычислением с различными размерами окна (от 1 до 16). Второй вариант основан на предварительной фильтрации, например, сканированием по трем буквам, и использование промежуточной базы для размещения в ней фильтрованной информации. Этот вариант позволяет уменьшить объем сортируемой информации и за счет этого увеличивает быстродействие. Третий вариант также основан на фильтрации и заключается в сортировке информации в запросе, выполненном на базе предыдущего запроса с фильтрацией информации. По каждому варианту реализации указаны достоинства и недостатки. Оценка результата оценивалась по быстродействию и правильности распознавания. При этом база насчитывала 8472 формулировок, предназначенных для кодирования множественных причин смерти.

Изложенный анализ путей реализации полезен в разработке программного модуля, используемого в регистре смертности населения. Рекомендуется третий вариант, основанный на фильтрации, для реализации на языке *Visual C++*.

**Ключевые слова:** распознавание, алгоритм, база данных, поиск, оценка.

## ABOUT THE USE OF THE RECOGNITION ALGORITHM OF THE TEXT IN DATABASE

V.A. KHROMUSHIN\*, O.V. KHROMUSHIN\*\*, K.YU. KITANINA\*

\*Tula State University, 128, Boldin str., Tula, Russia, 300028, e-mail: vik@khromushin.com

\*\*Tula Branch of the Academy of Medical and Technical Sciences, PO Box 1842, Tula, Russia, 300026

**Abstract.** This article presents the features of the use of the recognition algorithm of the text by method "slithering widening window" for coding the plural reasons to deaths. The used algorithm dynamically "adjusts" degree of the coincidence and finds the most similar variant, as well as allows to recognize the text with grammatical errors and with ceased word in wording of the reason to deaths.

The authors propose three variants to realization of the recognition algorithm of the text, that increase the speed of action. The first variant is based on the elimination of one of its replacement cycle by calculating the simultaneous windows with different sizes (1 to 16). The second variant is based on the pre-filter, for example, by scanning three letters, and the use of the intermediate base for receiving the filtered information. This option allows you to reduce the amount of sorted data and thereby increases performance. The third variant based on the filtering, involves sorting information in the query executed on the basis of previous information query filtration. The advantages and disadvantages identified for each option. The results were evaluated on the speed of action and accuracy of recognition. In this framework, there were 8472 languages used for encoding of multiple causes of death.

The described analysis is useful in developing a software module used to register mortality. It is recommended the third option, based on the filter, to implement the language *Visual C++*.

**Key words:** recognition, algorithm, database, searching, estimation.

**Введение.** Мониторинг смертности является важным звеном в оценке здоровья населения. Информация о смертности позволяет органам общественного здравоохранения правильно фокусировать свою деятельность. Принципы реализации мониторинга смертности предусматривают наряду с обеспечением точности кодирования множественных причин смерти средства распознавания текста формулировки причины смерти, что облегчает противопоставление этой формулировке кода

международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-Х) [1, 10-12, 14].

В здравоохранении Тульской области режим распознавания текста используется в регистре смертности, наряду с автоматическим определением первоначальной причины смерти (аналогично программному обеспечению США) [1, 2, 9-14, 17]. В этом программном обеспечении по вводимой формулировке осуществляется поиск наиболее похожего текста, который вместе с кодом заносится в медицинское свидетельство о смерти. Аналогичный режим используется в пакете программ, используемом в США (разработчик – фирма CDC). Правильное кодирование является основой обеспечения достоверности информации о смертности населения и выполнения аналитических исследований [3-8, 15, 16, 19].

В основе алгоритма распознавания текста положен метод «скользящего увеличивающегося окна». Используемый алгоритм динамически «настраивает» степень совпадения и находит наиболее похожий вариант, а также позволяет распознавать текст с грамматическими ошибками и с переставленными словами в формулировке причины смерти [9-12].

**Объекты и методы исследования.** Объектом данного исследования является алгоритм распознавания, основанный на методе «скользящего увеличивающегося окна». Для облегчения восприятия исходного алгоритма представим его в виде следующей функции в среде Access [18]:

```
Function RpzText(KodB As Variant, SprB As Variant) As Double
```

```
'SprB Строковое выражение, в котором производится поиск
```

```
'KodB Искомое строковое выражение
```

```
Dim i As Long, u As Long, XR As Double, pos As Long, TempStr As String
```

```
XR = 0
```

```
For u = 1 To Len(KodB) 'величина окна u
```

```
For i = 1 To Len(KodB) - u + 1 'последовательное сканирование
```

```
TempStr = Mid(KodB, i, u) 'выделение фрагмента в окне шириной u
```

```
pos = InStr(1, SprB, TempStr, vbTextCompare) 'поиск
```

```
If pos > 0 And Len(KodB) >= (i + u - 1) Then XR = XR + u ^ k, 'накопление результирующей
```

```
весовой оценки
```

```
Next i
```

```
Next u
```

```
RpzText = XR / Len(SprB)
```

```
End Function
```

'где  $k$  рекомендуется брать равным 2,6

В регистре смертности эта процедура реализована на языке Visual C++.

Данная процедура в регистре смертности вызывается двойным кликом по вводимой формулировке тогда, когда пользователь начинает не видеть в подключенном к полю списке текст формулировки. Учитывая, что база синонимов достаточно большая, находить код вручную требует значительных затрат времени.

В результате распознавания пользователю выдаются наиболее вероятные варианты, представленные в порядке убывания по степени похожести [18].

Оценка результата оценивалась по быстродействию и правильности распознавания. При этом база насчитывала 8472 формулировок с кодами МКБ-Х, предназначенных для кодирования множественных причин смерти. В качестве тестовой формулировки было использовано выражение в двойной ошибкой: «Сахарный диабет лобильный» (с переставленными словами и грамматической ошибкой), в то время как искомая формулировка была: «Диабет сахарный лабильный».

Исходный алгоритм является оптимизированным и подробно изложен в статье [18]. Реализация исходного алгоритма по схеме «Цикл в цикле» ухудшает быстродействие.

**Обсуждение результатов.** Реализация исходного алгоритма с высоким быстродействием возможна тремя способами.

1. Первый способ основан на исключении одного из цикла путем замены его одновременным вычислением с различными размерами окна (от 1 до 16):

```
Function RText(KodB As Variant, SprB As Variant) As Double
```

```
Dim i As Long, u As Long, XR As Double, TempStr As String, pos As Long
```

```
XR = 0
```

```
For i = 1 To Len(KodB)
```

```
TempStr = Mid(KodB, i, 1)
```

```
pos = InStr(1, SprB, TempStr, vbTextCompare)
```

```
If pos > 0 And Len(KodB) >= i Then XR = XR
```

```
TempStr = Mid(KodB, i, 2)
```

```
pos = InStr(1, SprB, TempStr, vbTextCompare)
```

```
If pos > 0 And Len(KodB) >= (i + 1) Then XR = XR + (2 ^ 2.6)
...
TempStr = Mid(KodB, i, 12)
pos = InStr(1, SprB, TempStr, vbTextCompare)
If pos > 0 And Len(KodB) >= (i + 15) Then XR = XR + (16 ^ 2.6)
Next i
RText = XR / Len(SprB)
End Function
```

Такой прием, несмотря на ограничения на максимальный размер окна, практически не сказывается на эффективности распознавания. В тоже время он дает повышение быстродействия примерно на 17% на выбранном тестовом примере.

В представленном варианте реализации алгоритма распознавания «узким» местом в быстродействии является сортировка по убыванию при отображении результата. Если уменьшить объем сортируемой информации, то быстродействие должно увеличиться.

2. Второй способ основан на предварительной фильтрации, например, по трем буквам. В этом случае мы уменьшаем объем сортируемой информации и, следовательно, можем рассчитывать на увеличение быстродействия.

Реализация этого способа может быть осуществлена с помощью следующей фильтрующей функции:

```
Function FRText(KodB As Variant, SprB As Variant) As Long
Dim i As Long, TempStr As String, pos As Long
FRText = 0
For i = 1 To Len(KodB) - 3
TempStr = Mid(KodB, i, 3)
pos = InStr(1, SprB, TempStr, vbTextCompare)
If pos > 0 Then FRText = 1
Next i
End Function
```

Важно отметить, что фильтрацию по трем буквам в данном варианте осуществляется сканирование окном размером в три знакоместа. Здесь нельзя использовать более простую и быструю фильтрацию по первым трем буквам, поскольку пользователь может переставить слова и даже допустить грамматическую ошибку в первом слоге.

Поскольку фильтрация осуществляется по трем буквам, то из 16 вычислений можно исключить сканирование окном в три знакоместа.

Реализовать этот способ можно добавлением отфильтрованной информации в промежуточную базу. Перед добавлением необходимо из нее удалить все данные от предыдущего цикла работы. Сортировка по убыванию для отображения результата будет осуществляться из этой промежуточной базы, что средствами *Access* производится достаточно быстро. «Узким» местом в обеспечении быстродействия в этом варианте является процесс добавления отфильтрованной информации в промежуточную базу.

3. Третий способ также основан на фильтрации и заключается в сортировке информации в запросе выполненном на базе предыдущего запроса с фильтрацией информации. В этом способе за счет уменьшенного числа записей после фильтрации сортировка осуществляется быстрее.

Необходимо отметить, что способы 2 и 3 примерно равноценны по быстродействию. Небольшое преимущество в данном случае имеет третий способ.

Реализация последнего способа на языке *Visual C++* позволило обеспечить высокое быстродействие. В результате пользователь не замечает задержки вывода результата распознавания.

#### **Выводы:**

1. Изложенный анализ путей реализации полезен в разработке программного модуля, используемого в регистре смертности населения.
2. Рекомендуется третий способ, основанный на фильтрации, для реализации на языке *Visual C++*.

#### **Литература**

1. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. №4. С. 80–81.
2. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Хромушин В.А. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №1. С. 147–148.

3. Даильнев В.И., Хромушин В.А., Китанина К.Ю. Анализ смертности населения Тульской области от болезней системы кровообращения // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2013. №1. Публикация 2-15. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4210.pdf> (дата обращения 10.01.2013).
4. Макишева Р.Т., Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Даильнев В.И. Возрастной анализ смертности населения Тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2014. №1. Публикация 7-9. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>. (дата обращения 06.08.2014). DOI:10.12737/5613.
5. Макишева Р.Т., Хромушин В.А., Прилепа С.А., Ластовецкий А.Г. Гендерные особенности смертности больных сахарным диабетом в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №2. С. 60–67. DOI:10.12737/11835.
6. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Заключительный научный доклад «Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения Российской Федерации» (Международный исследовательский проект IAX202)». Москва: ЦНИИ организации и информатизации МЗ РФ, 2003. 34 с.
7. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Анализ инвалидности населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2012. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf> (дата обращения 19.01.2012).
8. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Андреева Ю.В., Даильнев В.И. Анализ смертности от сахарного диабета 2 типа в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX, №3. С. 164–167.
9. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти // Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.
10. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2014. №1. Публикация 7-6. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf> (дата обращения 06.08.2014). DOI:10.12737/5610.
11. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 44 с.
12. Хромушин В.А., Черешнев А.В., Честнова Т.В. Информатизация здравоохранения. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2007. 207 с.
13. Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш. Мониторинг смертности с международной сопоставимостью данных // В сборнике тезисов докладов научно-практической конференции "Современные инфокоммуникационные технологии в системе охраны здоровья". 2003 Ноябрь. 13-14., Москва. С. 122.
14. Хромушин В.А. Методология обработки информации медицинских регистров. Монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2004. 120 с.
15. Хромушин В.А. Методология анализа множественных причин смерти // Вестник новых медицинских технологий. 2004. №3. С. 107–109.
16. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Китанина К.Ю. Анализ динамики смертности возрастных когорт населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. Публикация 7-5. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4896.pdf> (дата обращения 06.08.2014). DOI:10.12737/5609.
17. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №2. С. 95–96.
18. Хромушин В.А. Анализ алгоритма распознавания текста в базе данных // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №3. С. 13–16.
19. Щеглов В.Н., Бучель В.Ф., Хромушин В.А. Логические модели структур заболеваний за 1986-1999 годы участников ликвидации аварии на ЧАЭС и/или мужчин, проживающих в пораженной зоне и имеющих злокачественные новообразования органов дыхания // Радиация и риск. 2002. №13. С. 57–59.

#### References

1. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;4:80-1. Russian.
2. Vaysman DS, Nikitin SV, Pogorelova EI, Sekriyeru EM, Khromushin VA. Povyshenie dostovernosti kodirovaniya vneshnikh prichin smerti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;8(1):147-8. Russian.

3. Dail'nev VI, Khromushin VA, Kitanina KY. Analiz smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Jan 10];1: [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4210.pdf>.
4. Makisheva RT, Khadartsev AA, Khromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoy analiz smertnosti nasele-niya Tul'skoy oblasti ot sakharnogo diabeta. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Aug 06];1: [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>. DOI:10.12737/5613.
5. Makisheva RT, Khromushin VA, Prilepa SA, Lastovetskiy AG. Gendernye osobennosti smertnosti bol'nykh sakharnym diabetom v Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):60-7. DOI:10.12737/11835. Russian.
6. Pogorelova EI, Sekrieru EM, Starodubov VI, Melekhina LE, Notson FK, Khromushin VA, Vays-man DS, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin EE, Vinogradov KA. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy doklad «Razrabotka sistemy meropriyatiy dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya Rossiyskoy Federatsii» (Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proekt 1AKh202)». Mos-cow: TsNII organizatsii i informatizatsii MZ RF, 2003. Russian.
7. Kitanina KY, Khromushin VA. Analiz invalidnosti naseleniya Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2012 [cited 2012 Jan 19];1: [about 15 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>.
8. Khadartsev AA, Khromushin VA, Andreeva YV, Dail'nev VI. Analiz smertnosti ot sakharnogo diabeta 2 tipa v Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012; 19(3):164-7.
9. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU, 2012. Russian.
10. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Aug 06];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.
11. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [dis-ertation]. Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Rus-sian.
12. Khromushin VA, Chereshev AV, Chestnova TV. Informatizatsiya zdravookhraneniya. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU, 2007. Russian.
13. Khromushin VA, Vaysman DS. Monitoring smertnosti s mezhdunarodnoy sopostavimost'yu dannykh. V sbornike tezisov dokladov nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennyye infokommunikatsionnye tekhnologii v sisteme okhrany zdorov'ya»; 2003 Nov.13-14; Moscow, p. 122. Russian.
14. Khromushin VA. Metodologiya obrabotki informatsii meditsinskikh registrov. Monografiya. Tula: Izd-vo TulGU, 2004. Russian.
15. Khromushin VA. Metodologiya analiza mnozhestvennykh prichin smerti. Vestnik novykh meditsins-kikh tekhnologiy. 2004;3:107-9. Russian.
16. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Kitanina KY. Analiz dinamiki smertnosti vozrastnykh kogort naseleniya Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014 [cited 2014 Aug 06];1 [about 14 p.] Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4896.pdf>. DOI:10.12737/5609.
17. Khromushin VA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostover-nosti dannykh po smertnosti naseleniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005; 8(2):95-6. Russian.
18. Khromushin VA. Analiz algoritma raspoznavaniya teksta v baze dannykh. Vestnik novykh meditsins-kikh tekhnologiy. 2013;20(3):13-6. Russian.
19. Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Logicheskie modeli struktur zabolevaniy za 1986-1999 gody uchastnikov likvidatsii avarii na ChAES i/ili muzhchin, prozhivayushchikh v porazhennoy zone i imeyushchikh zlokachestvennye novoobrazovaniya organov dykhaniya. Radiatsiya i risk. 2002;13:57-9. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Хромушин В.А., Хромушин О.В., Китанина К.Ю. О реализации алгоритма распознавания текста в базе данных // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-1.pdf> (дата обращения: 29.02.2016). DOI: 10.12737/18445.

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА, ОБРАБОТКИ И  
УПРАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИЕЙ В ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.А. ХРОМУШИН\*, В.М. ЕСКОВ\*\*, А.К. ХЕТАГУРОВА\*\*\*

\*Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

\*\*Сургутский государственный университет, пр-т Ленина, 1, г. Сургут, 628412

\*\*\*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991

**Аннотация.** В обзорной статье подводятся итоги многолетней совместной работы трех научных коллективов из Сургута, Тулы и Москвы, осуществивших разработку инновационных методов анализа, обработки и управления информацией, обеспечивающих принятие оптимальных решений, повышающих эффективность деятельности системы здравоохранения. Была создана интеллектуальная система для работы со слабоструктурированными массивами информации. Обосновано создание теории хаоса и самоорганизации систем, на основе компартментно-кластерного подхода. Показана возможность управления функциональными системами организма человека методами восстановительной медицины. Разработана система формирования баз данных и интеллектуальных систем принятия и выполнения решений, доказана универсальность нейросетевого подхода и адаптация его к обработке информации, полученной в ходе медицинских исследований. Обширность полученной информации обусловила краткость изложения материала с наличием достаточного количества ссылок на осуществленные работы.

**Ключевые слова:** компартментно-кластерный анализ, теория хаоса и самоорганизации систем, нейросетевые технологии, саногенез, анализ, обработка и управление информацией.

INNOVATIVE METHODS OF ANALYZING, PROCESSING AND  
INFORMATION MANAGEMENT IN HEALTH SYSTEM

V.A. KHROMUSHIN\*, V.M. ESKOV\*\*, A.K. KHETAGUROVA\*\*\*

\*Tula State University, 128, Boldin str., Tula, Russia 300028

\*\*Surgut State University, Lenin pr., 1, Surgut, 628412

\*\*\*The First Moscow Medical State I.M. Sechenov Medical University,  
Trubeckaya str., 8/2, Moscow, 119991

**Abstract.** The review presents the results of a long-term collaboration of three research teams from Surgut, Tula and Moscow, which carried out the development of innovative methods of analyzing, processing and information management to ensure the adoption of optimal solutions and to improve the efficiency of the health system. Research teams have created an intelligent system to work with semi-structured data arrays. Creating the theory of chaos and self-organization of systems, based on compartment and cluster approach, is justified. It was shown the possibility of controlling the functional systems of the human body by methods of regenerative medicine. The authors have developed a system of databases formation and intelligent decision-making and implementation, proving the versatility of neural network approach and adaptation it to the information processing, obtained in the course of medical research. The vastness of the received information has led to the brevity of presentation with a sufficient number of references to the realized works.

**Key words:** compartment and cluster analysis, the theory of chaos and self-organization of systems, neural network technologies, sanogenesis, analyzing, processing and information management.

Медицина и биология XXI века прогрессируют в русле развития естественных наук, поэтому последние достижения физики, химии, математики – способствуют изменению представлений о функционировании живых систем. Новые возможности анализа и обработки информации, полученной от человека в процессе диагностики, определяют реальность осуществления научно обоснованного внешнего управления деятельностью организма [12, 15-17].

Внедрение в практику здравоохранения *инновационных медицинских технологий*: высокотехнологичных видов медицинской помощи (микрохирургии, клеточных и нанотехнологий, эндоскопической хирургии и трансплантологии, реконструктивной и пластической хирургии и др.) – сопряжено с поиском средств описания, анализа и прогнозирования функционирования человеческого организма. Это обусловило разработку совершенно новых принципов оценки эффективности влияния внешних и внутренних



факторов на жизнедеятельность человека, как *самоорганизующейся системы* в процессе саногенеза [10, 14, 25, 26].

Объективная значимость таких подходов к управлению функциональными системами человеческого организма связана с обработкой огромных массивов информации, при этом применявшиеся ранее статистические методы становятся некорректными. Особенно это относится к наноразмерным объектам и живым системам, имеющим совершенно иные биофизикохимические закономерности существования, к которым не применимы обычные способы анализа [2, 21].

В связи с этим основной **целью настоящей работы** явилась разработка *инновационных методов анализа, обработки и управления информацией*, обеспечивающих принятие оптимальных решений, повышающих эффективность деятельности системы здравоохранения, создание *интеллектуальных систем* для работы со слабоструктурированными массивами информации, определившие следующие направления:

- создание интеллектуальных систем поддержки, принятия и исполнения решений в процессе осуществления диагностических, лечебных, восстановительных и прогностических мероприятий;
- обоснование развития теории хаоса и синергетики, как основы для разработки инновационных методов анализа, обработки и управления информацией;
- разработка компартментно-кластерной теории биологических систем для описания главных диагностических признаков при анализе саногенеза и патогенеза, оценке влияния факторов внешней среды на человека в норме и патологии;
- установление механизмов управления функциональными системами организма человека и влияния на них традиционных методов восстановительной медицины;
- использование разработанных способов анализа, обработки и управления информацией при профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании заболеваний;
- разработка системы формирования баз данных нового поколения и создание интеллектуальных систем принятия и выполнения решений;
- доказательство универсальности нейросетевого подхода и адаптация его к обработке информации, полученной в ходе медицинских исследований.

**Результаты и их обсуждение.** *Инновационные методы анализа, обработки и управления информацией* переводят традиционную, оперирующую статистически усреднёнными показателями, медицину в разряд точных наук, описывающих и прогнозирующих динамическое состояние отдельного организма, его систем и целых популяций. Коллективом авторов под руководством проф. Еськова В.М. (Сургутский государственный университет) для идентификации главных диагностических признаков при описании саногенеза и патогенеза, оценки влияния факторов внешней среды на функциональные системы организма человека в норме и патологии, была разработана *компартментно-кластерная теория биологических систем*. Она представлена восемью постулатами, семью теоремами и множеством математических моделей биосистем, полученных при изучении респираторных нейросетей дыхательного центра млекопитающих. На основе ее осуществлено моделирование совместных (кооперативных) механизмов, обуславливающих саморазвитие организма человека. Выполнено моделирование вирусного гепатита, распространения наркомании и токсикомании, заболеваний сердца и органов дыхания, влияния метеофакторов и экофакторов, в том числе электромагнитного излучения, на их динамику и прогноз. В рамках развития теории *хаоса и синергетики* разработаны новые методы определения наиболее значимых диагностических признаков, законов, по которым развиваются биологические системы, и появляются области резкого изменения поведения организма человека (области *джокеров*), что значимо для предотвращения фатального течения заболеваний и их обострений. Это позволило установить не выявляемые статистическим методом зависимости *вектора состояния организма человека*, определяемого на основе клинических исследований, от воздействия внешних факторов. При этом установлены предпосылки преждевременного старения, раннего наступления летальных исходов у мужчин (в частности, обусловленных проживанием на Севере РФ и районах, приравненных к нему). На основе полученной информации разработаны и проведены мероприятия (улучшение экологии жилища, производственных помещений, специальная физическая нагрузка, не медикаментозные профилактические мероприятия) по сдвигу смертности в более дальнюю возрастную область (свидетельство регистрации № 2006613212-м от 2006 г., №2005612885 от 2005 г., № 2004610656 от 2004 г., авторские свидетельства № 2005178402 от 2005 г., патенты № 2000610600 от 2000 г., дипломы на открытие №№ 248 от 2004 г., 285 от 2.06.2005 г.) [3, 4, 7, 18, 34].

Научным коллективом под руководством проф. Хадарцева А.А. (Тульский государственный университет) впервые в клинико-экспериментальных исследованиях установлен тройственный механизм управления функциональными системами организма человека взаимодействием *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и ГАМК-допаминергической систем*. Доказано участие программ адаптации в формировании ответных реакций организма на внешние факторы и возможность *самоорганизации систем* при минимальных уровнях воздействия. Был выявлен и научно обоснован положительный эффект традиционных методов восстановительной медицины (физио-

терапии, акупунктуры, гирудотерапии и др.), обусловленный колебательными движениями *вектора состояния организма человека* (интегрированных показателей их деятельности): от парасимпатикотонии, иммуносупрессии, гипокоагуляции, повышения антиокислительной активности плазмы, – до симпатикотонии, иммуноактивации, гиперкоагуляции, снижения антиокислительной активности плазмы [28, 29]. При изучении *метаболических нарушений* впервые было проведено ранжирование нескольких десятков диагностических признаков и установлен их удельный вес. Определена целесообразность профессиональной ориентации для учащихся на основании отнесения их к «право-» или «левополушарной» ориентации. Анализ показателей *предложенными методами* у занимающихся спортом позволил установить степень продуктивности одной тренировки, комплекса тренировок, тренировочного сезона в целом, отследить динамику роста спортивных достижений и состояние здоровья спортсменов. Эти результаты легли в основу разработанных способов внешнего управления функциональными системами организма (патенты на изобретение №№ 2195279 от 27.12.2002 г., 2188661 от 10.09.2002 г., 2257220 от 27.07.2005 г., 22588505 от 20.08.2005 г., 2261734 от 10.10.2005 г., 2261735 от 10.10.2005 г., 2261736 от 10.10.2005 г., диплом на открытие № 301 от 7.02.2006 г.).

Коллективом авторов под руководством проф. Хетагуровой А.К. (Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова) – проведен комплекс исследований, направленных на использование *нейросетевых технологий* для обработки информации, получаемой в ходе медико-биологических исследований. Разработаны принципы *формирования баз данных* нового поколения, обеспечивающие проведение детального анализа входящей в них сложной информации. Это позволило создать ряд *интеллектуальных систем поддержки принятия и выполнения решений* для оценки результатов изучения организма человека в условиях сано- и патогенеза. Доказана универсальность *нейросетевого подхода*, предложены и отработаны новые методические и экспериментальные возможности, определены возможности оптимизации сроков создания *интеллектуальных систем поддержки принятия и выполнения решений*, обосновано широкое внедрение *нейросетевых технологий* в практику здравоохранения и медицинской науки.

Практическая значимость научных разработок подтверждена 3 открытиями, 46 патентами на изобретения, 12 свидетельствами на программы ЭВМ. Основные результаты исследования, включая теоретические положения и разработанные методы, используются в научно-практической деятельности при оказании различного типа медицинских услуг на территории Москвы, Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, Тульской и Самарской областей. Всего обследовано свыше 9 тысяч пациентов. По результатам исследования защищено 29 работ на соискание ученых степеней (11 докторских и 18 кандидатских), опубликовано свыше 500 печатных работ, в том числе 28 монографий, 36 статей в зарубежных изданиях; 12 единиц учебной литературы.

Впервые создана универсальная система *инновационных методов анализа, обработки и управления информацией*, определяющая основные методы идентификации главных диагностических признаков при описании сано- и патогенеза, оценивающая влияние факторов внешней среды и эффективность внешних управляющих воздействий (профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий) на функциональные системы организма человека в норме и патологии. Показано, что общепринятые статистические подходы при оценке деятельности сложных систем не дают достоверных результатов. Разработанные коллективом авторов методы анализа переводят традиционную (статистически усредненную по показателям) медицину в разряд точных наук, описывающих и прогнозирующих состояние как отдельного человеческого организма и его систем, так и целых популяций. В ходе исследования, впервые в мировой практике, экспериментально и клинически выявлен и доказан один из механизмов влияния традиционных способов восстановительной медицины (физиотерапии, акупунктуры, гирудотерапии и др.) на функциональные системы [5, 9, 19, 23, 27, 30]. Он заключается в колебательных движениях *вектора состояния организма человека*: от парасимпатикотонии, иммуносупрессии, гипокоагуляции, повышения антиокислительной активности плазмы, – до симпатикотонии, иммуноактивации, гиперкоагуляции, снижения антиокислительной активности плазмы. В клинике и эксперименте установлены механизмы управления функциональными системами организма человека взаимодействием *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и ГАМК-допаминергической* систем. Доказано участие программ адаптации в формировании ответных реакций организма на внешние факторы и возможность *самоорганизации* систем при минимальных уровнях воздействия. Разработаны принципы *формирования баз данных* нового поколения, позволяющие проводить сложный анализ входящей в них информации, что позволило создать ряд *систем поддержки принятия и выполнения решений* для оценки результатов клинко-диагностических исследований и оценки параметров систем организма человека в условиях сано- и патогенеза. Доказана универсальность *нейросетевого подхода*, предложены и отработаны новые методические и экспериментальные возможности, обосновано широкое внедрение *нейросетевых технологий* для обработки информации, полученной в ходе клинко-диагностических исследований [6, 13, 33].

Важным инновационным методом многофакторного анализа медико-биологической информации является *алгебраическая модель конструктивной логики*, которая по своим возможностям соответствует

уровню нейросетевых технологий. Основанная на логики предикатов, она позволяет строить нелинейные логические математические модели. Она не требует обучения и проста в применении. Этот математический аппарат много лет используется в медико-биологических исследованиях, совершенствуется и развивается как направление работ в Тульском государственном университете [1, 31, 32].

Главным результатом настоящей работы является создание на базе *инновационных методов анализа, обработки и управления информацией* математических моделей и *интеллектуальных систем поддержки принятия и выполнения управленческих решений*, которые используются для прогноза заболеваний (наркомании и токсикомании, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, гестозов, цереброваскулярной недостаточности и др.) и хранения информации о них. Они уменьшили число диагностических признаков до необходимых и достаточных, уменьшили время исследований и снизили их стоимость. Впервые разработаны математические модели прогнозирования обращаемости населения по поводу обострения заболеваний, а также для оценки влияния метеорологических, химических, электромагнитных и др. факторов на заболеваемость. На базе созданной системы реализован подход, способный объединить на единой информационной платформе специалистов разного уровня компетенции и специализации [8, 11, 20, 22, 24, 32].

### Литература

1. Аверьянова Д.А., Лебедев М.В., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитические исследования с использованием алгебраической модели конструктивной логики. Учебное пособие. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014.
2. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. №2. С. 39–40.
3. Борисова О.Н., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Хадарцев А.А. Особенности внутрисердечной гемодинамики при заболеваниях органов дыхания и аллергиях // Пульмонология. 2001. №2. С. 114–118.
4. Еськов В.М. Третья парадигма. Самара: ООО «Офорт», 2011. 250 с.
5. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 15–18.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 331–332.
7. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №3. С. 106–110.
8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 17–19.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №3. С. 25–28.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В., Филатова О.Е. Использование статистических методов и методов многомерных фазовых пространств при оценке хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы человека в условиях акустических воздействий // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №2. С. 6–10.
11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 38–41.
12. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №2. С. 10–16.
13. Хадарцев А.А., Яшин А.А., Еськов В.М., Агарков Н.М., Кобринский Б.А., Фролов М.В., Чухраев А.М., Хромушин В.А., Гонтарев С.Н., Каменев Л.И., Валентинов Б.Г., Агаркова Д.И. Информационные технологии в медицине / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: Изд-во ТулГУ, 2006. 272 с.
14. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №3-4. С. 5–9.
15. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 245 с.

16. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четкин А.В. Постоянство непостоянного в тизиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т.15, №4. С. 7–13.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Яшин А.А. Фрактальность и вурфы крови в оценках реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник новых медицинских технологий. 2004. №3. С. 20–23.
18. Милованов А.В., Никаноров Б.А., Федоров С.Ю., Хадарцев А.А. Математическое описание дыхательных процессов // Вестник новых медицинских технологий. 1996. №3. С. 6–11.
19. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Синергетика в клинической кибернетике. Часть 1. Теоретические основы системного синтеза и исследований хаоса в биомедицинских системах. Самара: ООО «Офорт», 2006. 145 с.
20. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Стародубов В.И., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Агарков Н.М., Зарубина Т.В., Кобринский Б.А., Козырем К.М., Пятин В.Ф., Хетагурова А.К., Громов М.С., Воронцова З.А., Филатова О.Е., Глотов В.А., Гонтарев С.Н., Добрынина И.Ю., Листопадова Н.А., Матвеев Н.В., Ведясова О.А., Куракова Н.Г. [и др.] / Под ред. Хадарцева А.А., Еськова В.М., Яшина А.А., Козырева К.М. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 187 с.
21. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 11. Системный синтез параметров функций организма жителей Югры на базе нейрокомпьютинга и теории хаоса-самоорганизации в биофизике сложных систем / Под ред. Еськова В.М. и Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2014. 192 с.
22. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Аушева Ф.И., Бурыкин Ю.Г., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Курзина С.Ю., Лазарев В.В., Логинов С.И., Пашнин А.С., Попова Н.Б., Прокопьев М.Н., Филатов М.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 7. Синергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза / Под ред. Еськова В.М. и Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2008. 456 с.
23. 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. 68–82.
24. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С. 34–37.
25. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика / Под ред. В.Г. Тыминского. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.
26. Хадарцев А.А., Каменев Л.И., Панова И.В., Разумов А.Н., Бобровницкий И.П. Теория и практика восстановительной медицины. Т.2. Интегральная диагностика и восстановительное лечение заболеваний органов дыхания, в том числе профессиональных / Под ред. Тутельяна В.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва: Российская академия медицинских наук, 2005. 222 с.
27. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г., Морозов В.Н., Тутаява Е.С. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 172 с.
28. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Фундаментальные исследования. 2012. №5. Часть 2. С. 359–365.
29. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. №7. С. 16–21.
30. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.
31. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В., Федоров С.Ю. Совершенствование алгебраической модели конструктивной логики. Тула: Изд-во ТулГУ, 2015. 101 с.
32. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2011. №1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf> (дата обращения 16.08.2011).
33. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatova D.U. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment // J. Biomedical Science and Engineering. 2013. V.6, №8. P. 847–853.
34. Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Filatova O.E. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems // Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013. V.3, №2. P. 67–74.

References

1. Aver'yanova DA, Lebedev MV, Khromushin VA, Lastovetskiy AG. Travmatizm v dorozhno-transportnykh proisshestviyakh: analiticheskie issledovaniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Uchebnoe posobie. Moscow: RIO TsNIIOIZ; 2014. Russian.
2. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;2:39-40. Russian.
3. Borisova ON, Venevtseva YL, Mel'nikov AK, Khadartsev AA. Osobennosti vnutriserdechnoy gemodinamiki pri zabolevaniyakh organov dykhaniya i allergozakh. Pul'monologiya. 2001;2:114-8. Russian.
4. Es'kov VM. Tret'ya paradigma. Samara: OOO «Ofort»; 2011. Russian.
5. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaocheskogo povedeniya biosistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:15-8. Russian.
6. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyе svoystva biosistem i ikh modelirovaniye. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:331-2. Russian.
7. Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DY. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhatraktornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kineziterapii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:106-10. Russian.
8. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evolyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisaniy v ramkakh sinergeticheskoy paradigmy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;1:17-9. Russian.
9. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kamenev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razvitiy meditsiny s pozitsiy tret'ey paradigmy (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'ey paradigmy v meditsine). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;3:25-8. Russian.
10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, Filatova OE. Ispol'zovanie statisticheskikh metodov i metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv pri otsenke khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy cheloveka v usloviyakh akusticheskikh vozdeystviy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;2:6-10. Russian.
11. Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.
12. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Efekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob"ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;2:10-6. Russian.
13. Khadartsev AA, Yashin AA, Es'kov VM, Agarkov NM, Kobrinskiy BA, Frolov MV, Chukhraev AM, Khromushin VA, Gontarev SN, Kamenev LI, Valentinov BG, Agarkova DI. Informatsionnye tekhnologii v meditsine / Pod red. A.A. Khadartseva. Tula: Izd-vo TulGU; 2006. Russian.
14. Kidalov VN, Khadartsev AA. Sanogenez i sanogennyye reaktsii eritrona. Problemy meditsiny i obshchee predstavlenie o sanogenezе. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(3-4):5-9. Russian.
15. Kidalov VN, Khadartsev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostey / Pod red. A.A. Khadartseva. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2009. Russian.
16. Kidalov VN, Khadartsev AA, Bagautdinov SM, Chechetkin AV. Postoyanstvo nepostoyannogo v teziogrammakh preparatov krovi (k standartizatsii issledovaniy kristallizatsii biologicheskikh zhidkostey). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):7-13. Russian.
17. Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN, Yashin AA. Fraktal'nost' i vurfy krovi v otsenkakh reaktsii organizma na ekstremal'nye vozdeystviya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;3:20-3. Russian.
18. Milovanov AV, Nikanorov BA, Fedorov SY, Khadartsev AA. Matematicheskoe opisanie dykhatel'nykh protsessov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1996;3:6-11. Russian.
19. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE. Sinergetika v klinicheskoy kibernetike. Chast' I. Teoreticheskie osnovy sistemnogo sinteza i issledovaniy khaosa v biomeditsinskikh sistemakh. Samara: OOO «Ofort»; 2006. Russian.
20. Starodubov VI, Es'kov VM, Khadartsev AA, Yashin AA, Agarkov NM, Zarubina TV, Kobrinskiy BA, Kozyrem KM, Pyatin VF, Khetagurova AK, Gromov MS, Vorontsova ZA, Filatova OE, Glotov VA, Gontarev SN, Dobrynina IY, Listopadova NA, Matveev NV, Vedyasova OA, Kurakova NG, et al. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka in-formatsii). Pod red. Khadartseva AA, Es'kova VM, Yashina AA, Kozyreva KM. Tula: OOO RIF «INFRA»; 2008. Russian.

21. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 11. Sistemnyy sintez parametrov funktsiy organizma zhiteley Yugry na baze neyrokomp'yutinga i teorii khaosa-samoorganizatsii v biofizike slozhnykh sistem / Pod red. Es'kova VM i Khadartseva AA Samara: OOO «Ofort»; 2014. Russian.
22. Es'kov VM, Khadartsev AA, Ausheva FI, Burykin YG, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Kurzina SY, Lazarev VV, Loginov SI, Pashnin AS, Popova NB, Prokop'ev MN, Filatov MA, Filatova OE, Khadartseva KA, Khisamova AV, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 7. Sinergeticheskiy kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza / Pod red. Es'kova VM i Khadartseva AA. Samara: OOO «Ofort»; 2008. Russian.
23. Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DY. Neopredelennost' i neprognozi-ruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2013;1:68-82. Russian.
24. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:34-7. Russian.
25. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika. Pod red. Tyminskogo VG. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.
26. Khadartsev AA, Kamenev LI, Panova IV, Razumov AN, Bobrovnikskiy IP. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. T.2. Integral'naya diagnostika i vosstanovitel'noe lechenie zabolevaniy organov dykhaniya, v tom chisle professional'nykh / Pod red V.A. Tutel'yana. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow: Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk; 2005. Russian.
27. Khadartsev AA, Kupeev VG, Zilov VG, Morozov VN, Tutaeva ES. Diagnosticheskie i lechenno-vosstanovitel'nye tekhnologii pri sochetannoy patologii vnutrennikh organov i system. Pod red. Khadartseva AA. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.
28. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Gordeeva AY. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2):359-65. Russian.
29. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.
30. Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v sporte. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.
31. Khromushin VA, Kitanina KY, Khromushin OV, Fedorov SY. Sovershenstvovanie algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Tula: Izd-vo TulGU; 2015. Russian.
32. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2011 [cited 2011 Aug 16];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf>.
33. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE, Filatova DU. Chaotic approach in biomedicine: individualized medical treatment. J. Biomedical Science and Engineering. 2013;6(8):847-53.
34. Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV, Filatova OE. Quantitative registration of the degree of the voluntariness and involuntariness (of the chaos) in biomedical systems. Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation. 2013;3(2):67-74.

---

**Библиографическая ссылка:**

Хромущин В.А., Еськов В.М., Хетагурова А.К. Инновационные методы анализа, обработки и управления информацией в практике здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-2.pdf> (дата обращения: 14.03.2016). DOI: 10.12737/18446.

**ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КВАЗИАТТРАКТОРОВ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО И ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

В.В. ЕСЬКОВ, В.А. КАРПИН, А.В. БУРМАСОВА, Е.С. ШЕРСТЮК

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

**Аннотация.** Важным свойством саморегулирующихся биологических динамических систем, в том числе и функциональных систем организма человека является сохранение динамически устойчивого гомеостаза для обеспечения устойчивости организма к факторам внешней среды и направленного на поддержание всех жизненных функций организма, как в норме так и при патологии.

Представленный метод идентификации параметров квазиаттракторов состояния различных кластеров биосистем в многомерном фазовом пространстве позволяет с высокой точностью отслеживать динамику изучаемых параметров, находить параметры порядка в хаотичном пространстве, анализировать изучаемые квазиаттракторы, а также управлять ими с целью достижения искомых результатов.

**Ключевые слова:** двенадцатиперстная кишка, патология органов пищеварения, язвенная болезнь, медикаментозное и терапевтическое воздействие.

**CHAOTIC DYNAMICS PARAMETERS OF QUASI-ATTRACTOR IN THE PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DUODENUM IN TERMS OF THE MEDICAL AND PHYSIOTHERAPY**

V.V. ESKOV, V.A. KARPIN, A.V. BURMASOVA, E.S. SHERSTYUK

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

**Abstract.** An important property of self-regulating the biological dynamic systems, including functional systems of the human body is to maintain stable dynamic homeostasis to ensure the sustainability of the organism to environmental factors and aimed at maintaining all the vital functions of the body, both in normal and in pathology.

The presented method of identifying the status of the various parameters of quasi-attractors of biosystems clusters in the multidimensional phase space with high accuracy allows to monitoring the dynamics of the studied parameters, the parameters in order to find a chaotic space, to analyze studied quasi-attractor, and to control the desired results.

**Key words:** duodenum, pathology of the digestive system, stomach ulcer, medicinal and therapeutic effect.

Наблюдения последних лет позволили сделать заключение, что формирование патологии органов пищеварения населения высоких северных широт происходит в значительной степени под влиянием экологически обусловленного северного стресса. Особенности патологии органов пищеварения на Севере заключаются, прежде всего, в их возникновении у жителей этих территорий в более молодом возрасте в сравнении со средними широтами европейской части России, в большей склонности их к хронизации, снижении эффективности общепринятых лечебных мероприятий. Среди диспансерных больных болезни органов пищеварения во многих северных регионах занимают 2-3 места [8, 17].

Согласно отчетным данным, частота обращаемости жителей ХМАО – Югры в связи с заболеваниями органов пищеварения также стоит на втором месте после органов дыхания, причем у каждого четвертого пациента причиной обращения является *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) [13], что делает проблему изучения особенностей течения язвенной болезни в экстремальных экологических условиях Севера и поиска путей дальнейшего совершенствования ее лечения и профилактики несомненно актуальной.

Все больше внимания обращается на необходимость изучения взаимосвязи между психоэмоциональными факторами и природой соматических расстройств, в частности ЯБДПК [3, 12, 18, 19]. Изучение психосоматических отношений требует учета состояния нейровегетативных механизмов, являющихся промежуточными звеньями, осуществляющими связь высших нервных центров с внутренними органами [1, 14].

Процесс патогенеза сопровождается изменениями функциональных систем организма в виде череды смещений траектории поведения *биологической динамической системы* (БДС) в *фазовом пространстве состояний* (ФПС), которые не учитываются при детерминистическом подходе, до стабилизации в пределах определенных квазиаттракторов [4, 7, 9-11, 16]. В то время как разработанный в НИИ

БМК СурГУ компартментно-кластерный подход, базирующийся на компартментно-кластерной теории БДС, позволяет проанализировать вектор смещения состояния организма человека в многомерном ФПС с позиции детерминизма и теории хаоса и синергетики [4, 7, 9-11, 16].

**Цель исследования:** выявить методами биоинформационного анализа особенности состояния организма больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, проживающих в особых экологических условиях высоких широт, и разработать новую программу терапевтических реабилитационных мероприятий.

**Объектом** настоящего исследования явились больные ЯБДПК из числа жителей, длительно проживающих на территории г. Сургута – крупного промышленно-административного центра нефтегазодобывающей отрасли ХМАО – Югры.

Все обследованные больные находились в активном, трудоспособном возрасте (20-59 лет). Во всех случаях диагноз ЯБДПК верифицирован *фиброэзофагогастродуоденоскопией* (ФЭГДС). Больные с сопутствующими заболеваниями, включая другие болезни органов пищеварения (заболевания печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, кишечника и др.) в обследование не включались. Длительность проживания на Севере у всех больных составила не менее 10 лет, средняя длительность заболевания больше 7 лет.

**Материалы и методы исследования.** Всего было обследовано 77 пациентов, разделенных на 3 группы. Все группы сравнения сопоставимы по возрасту и полу, причем мужчин во всех группах в 2 раза больше чем женщин.

**1. В качестве контрольной группы (здоровые)** взяли 26 здоровых лиц после тщательного медицинского осмотра.

**2. Первая основная группа (физиотерапия)** 26 пациентов с ЯБДПК – во время стандартной антихеликобактерной терапии получала специально разработанное нами комплексное восстановительной лечение, направленное на нормализацию нейровегетативного состояния: 1. Магнитотерапия (аппарат магнитотерапевтический низкочастотный автоматизированный «АЛМА»). 2. Интрагастральный ультрафонофорез по А.А. Ушакову (1996) с фитококтейлем «Здоровый желудок». 3. Аппаратная седативная терапия (аудиовизуальная вибротактильная музыкальная система «Сенсоризум»). 4. Седативная аэроионотерапия.

**3. Во второй основной группе (тенотен)** у 25 пациентов с ЯБДПК проводилась профилактическая психотропная терапия в течение месяца, направленная на стабилизацию нейровегетативного статуса, с помощью нового современного седативного препарата «Тенотен» (по 1 таблетке 2 раза в день), обеспечивающего противотревожный эффект без затормаживания психических реакций за счет содержащего в нем сверхмалых доз антител к мозгоспецифическому белку S-100, ответственного за адекватное эмоциональное реагирование. в августе как вторичную профилактику осенних рецидивов.

В настоящей работе, наряду с классическим статистическим анализом результатов обследования, в рамках *теории хаоса и синергетики* (ТХС) с использованием компьютерных технологий был выполнен анализ динамики поведения ВСОЧ в  $m$ -мерном ФПС по параметрам нейровегетативного кластера, который включал в себя основные компартменты состояния вегетативной иннервации и психоэмоционального статуса. Исследование параметров квазиаттракторов, поведения ВСОЧ проводилось с использованием запатентованных программ «Identity» – «идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в  $m$ -мерном фазовом пространстве» [6] и «Clusters» – расчет матриц межаттракторных расстояний квазиаттракторов [6]. Эти программы позволяют анализировать поведение квазиаттракторов в  $m$ -мерных фазовых пространствах и предназначены для использования в научных исследованиях систем с хаотической организацией характерной для всех биологических динамических систем и организма человека в частности.

Биоинформационный анализ психовегетативного состояния проводился в контрольной группе, как показатель нормального состояния у здоровых людей, и в двух основных группах больных ЯБДПК до и после разных видов лечения.

**1. Для оценки состояния вегетативной регуляции** применялся анализ *вариабельности сердечного ритма* (ВСР) по кардиоинтервалограммам, зарегистрированным в покое с помощью аппаратно-программного комплекса «КАД-03» (фирма «ДНК и К», г. Тверь). Использовались методы временного и спектрального анализа ЭКГ, а также математический анализ сердечного ритма по Р. М. Баевскому [2].

**Номенклатура изучаемых параметров ВСР с обозначением, единицами измерения и характеристикой:**  $x_1$  (ЧСС, уд. мин.) – частота сердечных сокращений,  $x_2$  (Мо, с) – мода,  $x_3$  (Амо, у.е.) – амплитуда моды,  $x_4$  (Рх, с) – вариационный размах,  $x_5$  (ИВР, у.е.) – индекс вегетативного равновесия,  $x_6$  (ВПР, у.е.) – вегетативный показатель ритма,  $x_7$  (ПАПР, у.е.) – показатель адекватности процессов регуляции,  $x_8$  (ИН, у.е.) – индекс напряжения регуляторных систем,  $x_9$  (mRR, мс) – математическое ожидание,  $x_{10}$  (Амо, %) – амплитуда моды в процентах,  $x_{11}$  (Dx, мс) – максимум плотности распределения выборки,  $x_{12}$  (SDNN, мс) – среднее квадратичное отклонение всех кардиоинтервалов,  $x_{13}$  (RMSSD, мс) – среднеквадратическое от-



клонение разностей величин соседних кардиоинтервалов,  $x_{14}$  (pNN50, %) – представленность эпизодов различия последовательных интервалов,  $x_{15}$  (HRVtr, у.е.) – триангулярный индекс ВСР.

*Спектральный анализ ВСР:*  $x_{16}$  (LFn, п.у.) – относительное значение мощности волн низкой частоты,  $x_{17}$  (HFn, п.у.) – относительное значение мощности волн высокой частоты,  $x_{18}$  (LF/HF, у.е.) – коэффициент вагосимпатического баланса,  $x_{22}$  (VLF, %) – относительное значение мощности очень низкочастотных волн,  $x_{23}$  (LF, %) – относительное значение мощности волн низкой частоты,  $x_{24}$  (HF, %) – относительное значение мощности волн высокой частоты,  $x_{25}$  (MC,  $\text{с}^2/\text{Гц}$ ) – мощность спектра ВСР,  $x_{26}$  (TP или  $\sigma^2$ ,  $\text{мс}^2$ ) – общая мощность спектра.

*Суммарная оценка регуляторных систем рассчитывалась по балльным шкалам:*

$x_{19}$  (Суммарная регуляция) – параметры ЧСС, выраженные в баллах от 1 до 5, где 1 балл – выраженная брадикардия, 5 баллов – выраженная тахикардия,

$x_{20}$  (Автоматизм) – параметры автоматизма, выраженные в баллах, где 1 балл – стабильный ритм, 2 балла – умеренная синусовая аритмия, 3 балла – выраженная синусовая аритмия, 4 балла – умеренное нарушение автоматизма, 5 баллов – выраженное нарушение автоматизма,

$x_{21}$  (Вегетативное равновесие) – параметры вегетативного гомеостаза, выраженные в баллах, где 1 балл – выраженное преобладание *парасимпатической нервной системы* (ПНС), 2 балла – умеренное преобладание ПНС, 3 балла – вегетативное равновесие, 4 балла – умеренное преобладание *симпатической нервной системы* (СНС), 5 баллов – выраженное преобладание СНС,

**2. Оценка психоэмоционального статуса** пациентов проводилась методом тестирования по личностной шкале проявления тревоги (Дж. Тейлор, адаптация Т. А. Немчинова) (*Manifest Anxiety Scale, MAS*).  $x_{27}$  (*тревожность, баллы*) – уровень тревожности рассчитывался по баллам: 41-50 баллов очень высокий уровень тревожности; 26-40 баллов – высокий уровень тревожности; 16-25 баллов – средний уровень тревожности; 6-15 баллов – низкий уровень тревожности; 0-5 баллов – очень низкий уровень тревожности.

Таким образом, для построения в многомерном ФПС квазиаттракторов исследуемых групп пациентов было использовано 27 параметров ( $x_1$ - $x_{26}$  – показатели ВСР и  $x_{27}$  – уровень тревожности) определяющих вектор нейровегетативного состояния организма исследуемых пациентов.

Программа «Идентификация параметров порядка (наиболее значимых диагностических признаков) методов расчета матриц состояний» позволяет представить и рассчитать в фазовом пространстве с выбранными фазовыми координатами параметры квазиаттракторов движения вектора состояния *биологических динамических систем* (БДС) в  $m$ -мерном ФПС, путем сравнения параметров различных кластеров и предназначена для исследования систем с хаотической организацией

С помощью программы «Identity» [6] была смоделирована динамика ВСОЧ по параметрам ВСР и уровня тревожности в контрольной здоровой группе, а также до и после 2 разных видов лечения пациентов с ЯБДПК. Значения показателя асимметрии – *General asymmetry value* ( $rX$ ) и общего объема многомерного параллелепипеда (*General V value* ( $vX$ )) получены в результате обработки в программе статистических данных. Графики, отражающие положение квазиаттракторов вектора состояния организма человека, получены в 3-х мерном ФПС по трем параметрам ( $x_{13}$  – *RMSSD*, мс;  $x_9$  – *mRR*, мс;  $x_{12}$  – *SDNN*, мс).

Производился расчет координат граней, их длины и объема 27-ми мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор поведения ВСОЧ, хаотический и стохастический центры, а также коэффициент асимметрии стохастического и хаотического центров. Этот метод позволил осуществить ранжирование параметров различных кластеров, представляющих функциональное состояние организма. К этим кластерам могут относиться одни и те же функциональные состояния организма, но находящиеся в разных экологических условиях (например, динамика ВСОЧ до и после лечения) и в разных состояниях (здоровые и больные ЯБДПК).

Далее методом поэтапного (поочередного) исключения из расчета отдельных компонентов ВСОЧ с одновременным анализом параметров квазиаттракторов и сравнением существенных или несущественных изменений в параметрах квазиаттракторов после такого исключения позволяла выявить те признаки, которые существенно влияют на показатели расчетных параметров квазиаттракторов состояния организма больных ЯБДПК.

При реализации этой процедуры важно понимать, что с БДС может что-то произойти (усугубляется патология, проявляется существенное влияние экопатологических факторов среды обитания и т.д.) и начнут изменяться размеры квазиаттракторов или координаты центра квазиаттрактора. В последнем случае размеры квазиаттракторов ( $V$ ) могут даже не измениться, но новый квазиаттрактор будет другой, если его центр в фазовом  $m$ -мерном пространстве переместится в другую область фазового пространства.

Такой подход позволяет установить, что чем больше расстояние между хаотическим и стохастическим центрами квазиаттракторов в фазовом  $m$ -мерном ФПС, тем более выражена мера хаотичности в динамике поведения ВСОЧ.

Расчет матриц межаттракторных расстояний производился с помощью программы «Clusters» [7], который заключался в проведении анализа параметров нейровегетативного статуса в отношении не-

скольких групп испытуемых, находящихся в приблизительно одинаковых условиях. Регистрировались параметры функций организма каждого пациента и группы в целом. Эти параметры образовывали наборы (компарменты) диагностических признаков в пределах одной фазовой координаты  $x_i$  – из набора всех координат  $m$ -мерного фазового пространства с одинаковыми диагностическими характеристиками. Тогда каждый человек со своим набором признаков (компоненты вектора состояния организма данного человека) задавался точкой в этом фазовом пространстве так, что группа испытуемых образовывала некоторое «облако» (квазиаттрактор) в ФПС. Разные группы образовывали разные квазиаттракторы в фазовом пространстве состояний и рассчитывались расстояния  $z_{kf}$  – ( $k$  и  $f$  – номера групп обследуемых) между хаотическими или стохастическими центрами для разных квазиаттракторов, которые образовывали матрицу  $Z$ . Эта матрица описывает состояние разных групп обследуемых с учетом, например, сезонов года (функциональное состояние организма в осенний и зимний периоды). Полученные расстояния между центрами  $k$ -го и  $f$ -го хаотического (или стохастического) квазиаттракторов количественно представляют степень близости (или, наоборот, удаленности) этих 2-х сравниваемых квазиаттракторов в фазовом пространстве состояний, что представляет меру оценки состояния физиологических функций человека, получающих, например, различные виды лечения ЯБДПК.

**Результаты исследования и их обсуждение. 1. Анализ психоэмоционального статуса** испытуемых позволил установить, что среди больных ЯБДПК высокий уровень тревожности встречался почти в 2 раза чаще, чем среди лиц контрольной группы (табл. 1, 2, 3). В результате проведенного лечения уровень тревожности снизился в 1-й основной группе на 33 % во 2-й основной группе на 9 %.

**2. Анализ состояния вегетативного статуса** показал явное преобладание парасимпатической активности у больных ЯБДПК по сравнению с контрольной группой. Суммарный параметр *вариабельности сердечного ритма* (ВСР), оцениваемый по показателю вегетативного гомеостаза, также достоверно отличался у больных основной группы по сравнению с контрольной в сторону парасимпатического преобладания (табл. 1, 2, 3). В результате проведенного лечения состояние вегетативной регуляции у больных ЯБДПК принимавших тенотен стабилизировалось на уровне вегетативного равновесия, а у больных получавших физиотерапевтические процедуры сместилось в сторону умеренной активации симпатической нервной системы. Для исследования систем с хаотической организацией, в частности для анализа психовегетативного статуса, а также с целью выявления возможных патогенетических механизмов ulcerogenesis, был проведен динамический биоинформационный анализ показателей психовегетативной регуляции организма больных с использованием программы «Идентификация параметров порядка (наиболее значимых диагностических признаков) методов расчета матриц состояний» (табл. 4, 5, 6).

Таблица 1

**Оценка вариабельности сердечного ритма и уровня тревожности у пациентов основной (ЯБДПК) и контрольной (здоровые) групп**

СНС	ПНС	Показатель	1-я Основная группа ЯБДПК до лечения ( $M \pm \delta$ ) $n=26$	Контрольная группа (здоровые) ( $M \pm \delta$ ) $n=26$	$Ps$	$Pm$	$Vr\%$	$Az$	Номер параметра
↑	↓	<b>ИБР, у.е.</b>	170,62±118,70	207,38±144,3	0,534	0,442	99,937	102,11	$x_5$
↓	↑	<b>mRR, мс</b>	828,92±86,36	846,69±72,05	0,536	0,249	98,908	113,23	$x_9$
↓	↑	<b>Dx, мс</b>	500,19±331,15	414,54±262,44	0,397	0,301	99,892	114,71	$x_{11}$
↓	↑	<b>SDNN, мс</b>	70,08±34,70	52,42±18,37	0,110	0,292	99,836	113,42	$x_{12}$
↓	↑	<b>RMSSD, мс</b>	74,27±44,39	42,69±20,98	0,044	0,077	99,829	109,43	$x_{13}$
↓	↑	<b>pNN50, %</b>	21,69±20,18	9,27±8,81	0,025	0,093	99,988	93,23	$x_{14}$
↑	-	<b>LFn, у.е.</b>	40,04±20,64	60,19±15,65	0,023	0,026	99,912	114,50	$x_{16}$
-	↑	<b>HFn, у.е.</b>	42,46±14,82	33,31±12,95	0,051	0,046	99,911	115,35	$x_{17}$
↑	↓	<b>LF/HF, у.е.</b>	1,79±2,35	2,26±2,19	0,406	0,029	99,914	115,66	$x_{18}$
↑	↓	<b>Вегетативный гомеостаз, бал.</b>	2,85±1,36	3,92±1,08	0,013	0,020	99,942	115,36	$x_{21}$
↓	↑	<b>TF, у.е.</b>	7784,96±7291,72	3410,27±2574,43	0,185	0,179	99,939	114,62	$x_{25}$
-	-	<b>Тревожность, баллы</b>	29,42±3,22	25,35±5,30	0,012	0,018	99,969	115,99	$x_{27}$
<i>Квазиаттрактор</i>							$Vr_0 =$	$Az_0 =$	$x_0$
							99,942	115,99	

Таблица 2

Оценка вариабельности сердечного ритма и уровня тревожности у пациентов основной группы ЯБДПК до и после лечения

СНС	ПНС	Показатель	Основная группа (M±δ) до физиотерапевт. лечения n=26	Основная группа (M±δ) после физиотерапевт. лечения n=26	Ps	Pm	Vr%	Az	Номер параметра
↑	↓	<b>ИВР, у.е.</b>	170,62±118,70	255,68±143,99	0,199	0,036	88,646	129,17	x <sub>5</sub>
↓	↑	<b>mRR, мс</b>	828,92±86,36	753,62±106,55	0,037	0,070	91,224	158,23	x <sub>9</sub>
↓	↑	<b>Dx, мс</b>	500,19±331,15	337,92±179,45	0,139	0,153	80,157	159,56	x <sub>11</sub>
↓	↑	<b>SDNN, мс</b>	70,08±34,70	54,54±21,90	0,216	0,170	88,557	160,3	x <sub>12</sub>
↓	↑	<b>RMSSD, мс</b>	74,27±44,39	34,12±20,60	0,015	0,001	82,266	154,47	x <sub>13</sub>
↓	↑	<b>pNN50, %</b>	21,69±20,18	7,77±8,51	0,014	0,014	84,546	161,15	x <sub>14</sub>
↑	-	<b>LFn, у.е.</b>	40,04±20,64	68,65±17,57	0,002	0,000	87,105	159,22	x <sub>16</sub>
-	↑	<b>HFn, у.е.</b>	42,46±14,82	25,46±13,07	0,000	0,001	87,767	160,42	x <sub>17</sub>
↑	↓	<b>LF/HF, у.е.</b>	1,79±2,35	6,06±8,48	0,017	0,000	98,148	154,93	x <sub>18</sub>
↑	↓	<b>Вегетативный гомеостаз, бал.</b>	2,85±1,36	4,35±0,82	0,000	0,000	80,886	160,92	x <sub>21</sub>
↓	↑	<b>TF, у.е.</b>	7784,96±7291,72	4308,35±3744,29	0,339	0,156	96,687	161,57	x <sub>25</sub>
-	-	<b>Тревожность, баллы</b>	29,42±3,22	12,73±2,56	0,000	0,000	88,973	161,06	x <sub>27</sub>
<i>Квазиаттрактор</i>							Vr <sub>0</sub> = 90,5	Az <sub>0</sub> = 162	x <sub>0</sub>

Таблица 3

Оценка вариабельности сердечного ритма и уровня тревожности у пациентов с ЯБДПК до и после лечения тенотеном

СНС	ПНС	Показатель	До лечения тенотеном (M±δ) n=25	После лечения тенотеном (M±δ) n=25	Ps	Pm	Vr%	Az	Номер параметра
↑	↓	<b>ИВР, у.е.</b>	123,04±72,04	489,88±274,60	0,000	0,000	99,98	271,06	x <sub>5</sub>
↓	↑	<b>mRR, мс</b>	870,64±137,641	787,24±124,28	0,029	0,036	99,923	448,74	x <sub>9</sub>
↓	↑	<b>Dx, мс</b>	380,16±152,183	145,76±63,54	0,000	0,000	99,841	448,21	x <sub>11</sub>
↓	↑	<b>SDNN, мс</b>	68,24±22,977	29,88±12,65	0,000	0,000	99,879	447,2	x <sub>12</sub>
↓	↑	<b>RMSSD, мс</b>	68,76±37,77	19,20±7,49	0,000	0,000	99,682	446,12	x <sub>13</sub>
↓	↑	<b>pNN50, %</b>	27,08±24,51	2,16±2,88	0,000	0,000	99,346	448,13	x <sub>14</sub>
↑	-	<b>LFn, у.е.</b>	51,20±27,69	66,48±19,01	0,028	0,034	99,908	448,59	x <sub>16</sub>
-	↑	<b>HFn, у.е.</b>	37,76±19,06	28,92±16,23	0,084	0,065	99,917	448,75	x <sub>17</sub>
↑	↓	<b>LF/HF, у.е.</b>	3,25±4,74	4,25±4,45	0,429	0,366	99,956	448,59	x <sub>18</sub>
↑	↓	<b>Вегетативный гомеостаз, бал.</b>	1,36±0,95	3,16±1,77	0,000	0,000	99,929	448,50	x <sub>21</sub>
↓	↑	<b>TF, у.е.</b>	4629,68±3802,03	1026,40±975,98	0,000	0,000	99,69	447,27	x <sub>25</sub>
-	-	<b>Тревожность, баллы</b>	23,00±7,58	18,56±6,38	0,030	0,019	99,906	448,79	x <sub>27</sub>
<i>Квазиаттрактор</i>							Vr <sub>0</sub> = 99,929	Az <sub>0</sub> = 448,81	x <sub>0</sub>

В качестве компонент вектора состояния выбраны: x<sub>1</sub> – ЧСС, уд/мин; x<sub>2</sub> – Мо, с; x<sub>3</sub> – Амо,%; x<sub>4</sub> – Pх, с; x<sub>5</sub> – ИВР, у.е.; x<sub>6</sub> – ВПР, у.е.; x<sub>7</sub> – ПАПР, у.е.; x<sub>8</sub> – ИН, у.е.; x<sub>9</sub> – mRR, мс; x<sub>10</sub> – Амо, %; x<sub>11</sub> – Dx, мс; x<sub>12</sub> – SDNN, мс; x<sub>13</sub> – RMSSD, мс; x<sub>14</sub> – pNN50, %; x<sub>15</sub> – HRVtr, у.е.; x<sub>16</sub> – LFn, п.у.; x<sub>17</sub> – HFn, п.у.; x<sub>18</sub> – LF/HF, п.у.; x<sub>19</sub> – Суммарная регуляция, баллы; X<sub>20</sub> – Автоматизм, баллы; x<sub>21</sub> – Вегетативное равновесие, баллы; x<sub>22</sub> – VLF, %; x<sub>23</sub> – LF, %; x<sub>24</sub> – HF, %; x<sub>25</sub> – MC, с/Гц; x<sub>26</sub> – TF или σ<sup>2</sup>, мс<sup>2</sup>; x<sub>27</sub> – уровень тревожности, баллы.

При сравнении генеральной совокупности параметров квазиаттракторов ВСОЧ в основной (ЯБДПК) и контрольной (здоровые) группах выявлено, что генеральный объем квазиаттрактора в основной группе на три порядка превышал таковой в контрольной группе (8890 и 5,2 у.е. соответственно). Здесь также отмечалась и более выраженная асимметрия геометрического и хаотического центров сравниваемых квазиаттракторов (585 у.е. в основной и 412 в контрольной группах) (табл. 4). Сравнительный анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния ВСП и уровня тревожности до и после лечения (табл. 5) показал выраженную положительную динамику в виде снижения генерального объема квазиаттрактора ( $Vx$  до лечения 8890 у.е. и  $Vx$  после лечения 850 у.е.) и умеренное уменьшение асимметрии геометрического и хаотического центров квазиаттракторов ( $Rx$  до лечения 585 у.е. и  $Rx$  после лечения 500 у.е.), что говорит о повышении устойчивости, т.е. стабилизации БДС. Биоинформационный анализ параметров квазиаттракторов психовегетативного статуса до и после лечения тенононом (табл. 6) выявил значительное уменьшение асимметрии и снижение объема квазиаттрактора ВСО больных ЯБДПК после лечения тенононом ( $Vx$  до 168 у.е. и  $Vx$  после 119 у.е.;  $Rx$  до 135 у.е. и  $Rx$  после 70 у.е. соответственно), что свидетельствовало о выраженной положительной динамике в стабилизации вегетативного гомеостаза. Далее нами отдельно изучены параметры, влияющие на объем и асимметрию фазового пространства. При этом значимость каждого параметра определялась величиной изменения асимметрии или объема фазового пространства при удалении каждого признака в отдельности, т.е. чем больше изменялись показатели объема или асимметрии, тем большее влияние оказывал данный параметр на фазовое пространство БДС (рис. 1).

Таблица 4

**Параметры квазиаттракторов вектора состояния variability сердечного ритма ( $x_1-x_{26}$ ) и уровня тревожности ( $X_{27}$ ) у пациентов основной и контрольной групп**

Основная группа (ЯБДПК)	Контрольная группа (здоровые)
Количество измерений $n=26$	Количество измерений второго массива $n=26$
Размерность фазового пространства=27	
<i>General asymmetry value</i> $Rx=585$ у.е.	<i>General asymmetry value</i> $Ry=412$ у.е.
<i>General V value</i> $Vx=8\ 890$ у.е.	<i>General V value</i> $Vy=5,2$ у.е.

Таблица 5

**Параметры квазиаттракторов вектора состояния variability сердечного ритма ( $x_1-x_{26}$ ) и уровня тревожности ( $x_{27}$ ) у больных основной группы до и после лечения**

ЯБДПК до лечения	ЯБДПК после лечения
Количество измерений $n=26$	Количество измерений второго массива $n=26$
Размерность фазового пространства=27	
<i>General asymmetry value</i> $Rx=585$ у.е.	<i>General asymmetry value</i> $Ry=500$ у.е.
<i>General V value</i> $Vx=8\ 890$ у.е.	<i>General V value</i> $Vy=850$ у.е.

Таблица 6

**Биоинформационный анализ психовегетативного статуса у больных ЯБДПК до и после лечения тенононом**

ЯБДПК до лечения тенононом	ЯБДПК после лечения тенононом
Количество измерений $n=25$	Количество измерений $n=25$
Размерность фазового пространства=27	
<i>General asymmetry value</i> $Rx=135$ у.е.	<i>General asymmetry value</i> $Ry=70$ у.е.
<i>General V value</i> $Vx=168$ у.е.	<i>General V value</i> $Vy=119$ у.е.

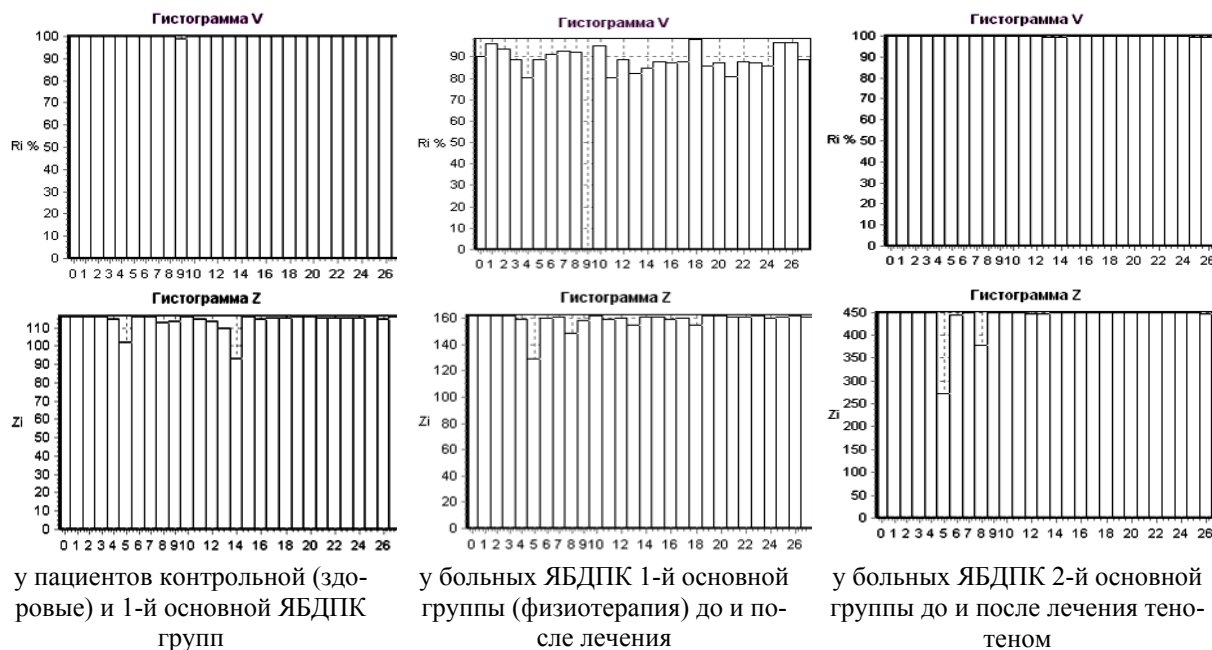


Рис. 1. Идентификация параметров порядка среди показателей ВСП ( $x_1-x_{26}$ ) и уровня тревожности ( $x_{27}$ ), влияющих на объем ( $V$ ) и асимметрию ( $Z$ ) фазового пространства

Графический анализ гистограмм всех 3 групп позволяет выделить общий показатель оказывающий наиболее влиянии на асимметрию (рис. 1) анализируемых квазиаттракторов  $x_5$  (ИВР, у.е.) индекс вегетативного равновесия – отношение амплитуды моды к вариационному размаху (ИВР=АМо/Хср) повышающийся при сиптатотнусе и снижающийся при ваготонии. Наиболее выраженное изменения объема по многим параметрам происходило преимущественно в 1-й основной группе больных ЯБДПК, прошедших курс физиотерапии.

При анализе разными методами статистической (табл. 1) и биоинформационной (табл. 4 и рис. 1) обработки параметров вегетативной регуляции основной и контрольной группы по уровню значимости были выделены следующие параметры: первого порядка –  $RMSSD$  ( $x_{13}$ ), второго порядка –  $LFn$  ( $x_{16}$ ), третьего порядка –  $SDNN$  ( $x_{12}$ ), четвертого порядка –  $mRR$  ( $x_9$ ) и пятого порядка –  $HFn$  ( $x_{17}$ ).

Статистически достоверная выраженная положительная динамика асимметрии и объемных показателей фазового пространства при идентификация параметров вегетативного статуса у больных ЯБДПК (см. табл. 2, 5 и рис. 1) в результате проведенного комплексного восстановительного лечения позволила выделить следующие параметры: первого порядка –  $RMSSD$  ( $x_{13}$ ), второго порядка –  $LFn$  ( $x_{16}$ ), третьего порядка – вегетативное равновесие ( $x_{21}$ ), четвертого порядка –  $pNN50$  ( $x_{14}$ ) и пятого порядка –  $LF/HF$  ( $x_{18}$ ).

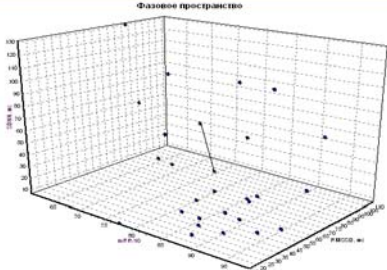
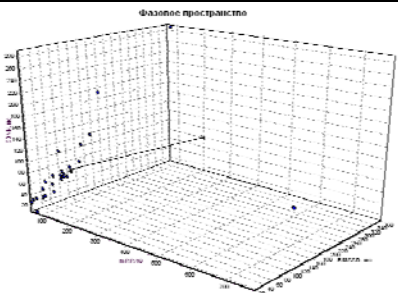
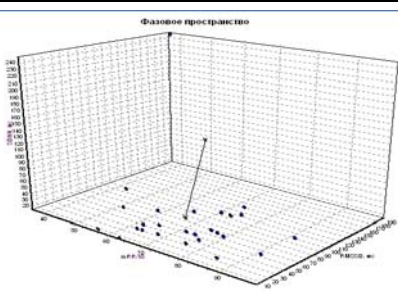
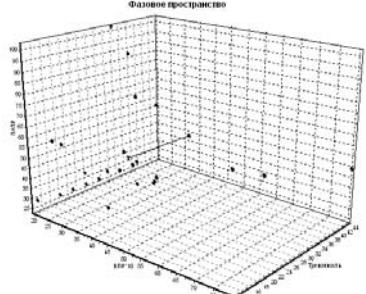
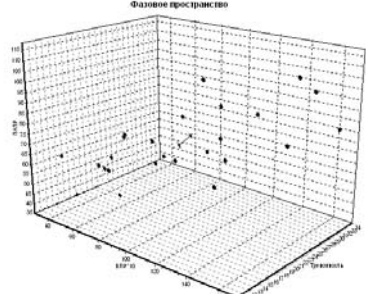
При идентификации параметров порядка (табл. 3, 6, рис. 1) для сравнения различия изучаемых показателей до и после лечения тено-тенном по уровню значимости были выделены следующие наиболее информативные параметры:  $RMSSD$  ( $x_{13}$ ),  $pNN50$  ( $x_{14}$ ),  $Dx$  ( $x_{11}$ ),  $TF$  ( $x_{26}$ ),  $SDNN$  ( $x_{12}$ ).

Следует отметить, что как в диагностике вегетативных нарушений при ЯБДПК, так и при оценке эффективности лечения наиболее значимым из изучаемых параметров оказался  $RMSSD$ , у.е. ( $x_{13}$ ), средне-квадратическое отклонение разностей величин соседних кардиоинтервалов, который является параметром первого порядка среди анализируемых показателей.

Для наглядности используемого метода биоинформационного анализа мы построили в 3-х мерном фазовом пространстве пять сравнительных квазиаттракторов (табл. 7): один для контрольной группы и по два для основных групп с ЯБДПК до и после лечения. С этой целью мы выделили три наиболее значимых показателя влияющих на объем квазиаттрактора и увеличивающихся при ваготонусе (рис. 3):  $RMSSD$ , мс ( $x_{13}$ ),  $mRR$ , мс ( $x_9$ ) и  $SDNN$ , мс ( $x_{12}$ ).

На представленных 3-х мерных моделях видно, что состояние ваготонуса характерное для обострения ЯБДПК в графическом виде представляется концентрацией и смещением ВСОЧ квазиаттрактора в левом нижнем углу параллелепипеда ФПС, и характеризуется увеличением объема, а терапевтические воздействия уменьшают объем и асимметрию квазиаттрактора, делая его визуально равномерно распределенным в ФПС, как в норме у пациентов в контрольной группе.

Параметры квазиаттракторов поведения вектора состояния пациентов  
 в 3-х мерном фазовом пространстве

<b>Контрольная группа (здоровые), n=26</b> <i>V value <math>vX=431</math> у.е.</i>	
	
<b>1-я основная группа (физиотерапия) ЯБДПК, n=26</b>	
<b>ФИЗИОТЕРАПИЯ ДО</b> <i>V value <math>vX=66\ 956</math> у.е.</i>	<b>ФИЗИОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ</b> <i>V value <math>vX=2\ 647</math> у.е.</i>
	
<b>2-я основная группа (тенотен) ЯБДПК, n=25</b>	
<b>ТЕНОТЕН ДО</b> <i>V value <math>vX = 522</math> у.е.</i>	<b>ТЕНОТЕН ПОСЛЕ</b> <i>V value <math>vX = 62</math> у.е.</i>
	

Примечание: ось  $x - X0=mRR, мс$ ; ось  $y - X2=RMSSD, мс$ ; ось  $z - X1=SDNN, мс$

Чтобы выяснить какой из методов лечения оказался наиболее эффективным в стабилизации психо-вегетативного состояния пациентов с ЯБДПК был произведен расчет матриц межаттракторных расстояний с помощью программы «Clusters» [3, 4]. С помощью нового метода расчета матриц межаттракторных расстояний в фазовом пространстве состояний движения вектора состояния организма исследуемых пациентов производилось на основе попарного сравнения расстояний между центрами для всех пар пяти квазиаттракторов движения ВСОЧ в контрольной и основных группах до и после лечения. При расчетах таблиц представлены результаты расстояний между стохастическими центрами ( $Z_{kf}$ ) и расстояний между хаотическими центрами ( $Z_{ij}$ ) квазиаттракторов движения вектора состояния показателей психовегетативного статуса (табл. 8 и 9).

В табл. 8 представлены результаты расчета матриц межаттракторных расстояний между стохастическими центрами квазиаттракторов движения параметров психовегетативного статуса пациентов. При сравнении межаттракторных расстояний между стохастическими  $Z_{kf}$  центрами хаотических квазиаттракторов (табл. 8) было установлено, что наибольшие расстояния имеются в 2-й основной группе до и после лечения тенотеном, который составил 459,2 у.е. (823,8 у.е. – суммарный показатель, 164,8 у.е. – усред-

ненный показатель), т.е. в результате лечения тенотеном произошли наибольшие смещения между стохастическими центрами. Наименьшее расстояние между стохастическими центрами – 62,7 у.е. отмечено между 1-й и 2-й основной группой больных ЯБДПК до лечения, что свидетельствует об одинаковом исходном состоянии психовегетативного статуса у больных ЯБДПК.

Следует отметить, что при анализе расстояния между стохастическими центрами пациентов основных групп с ЯБДПК по сравнению с контрольной (здоровой) группой отмечается увеличение расстояния в результате разных видов лечения, тем самым подводя к ложному выводу об ухудшения состояния, что не соответствует клиническим и описанным ранее данным, показывая необходимость применения новых методов анализа результатов обследования, в рамках *теории хаоса и синергетики* (ТХС) для исследования систем с хаотической организацией.

При сравнении межаттракторных расстояний между центрами хаотических квазиаттракторов движения вектора состояния показателей психовегетативного статуса пациентов наблюдается обратная картина (табл. 9). Наибольшие отличия в показателях  $Z_{ij}$  были получены между 1-й и 2-й основной группой больных ЯБДПК до лечения – 459,2 у.е. (для 1-й основной группы (физиотерапия) 1939,6 у.е. – суммарный показатель, 387,9 у.е. – усредненный показатель; для 2-й основной группы (тенотен) 1607,3 у.е. – суммарный показатель, 321,5 у.е. – усредненный). Наименьшее расстояние между стохастическими центрами – 237,1 у.е. отмечено между контрольной (здоровые) группой и 2-й основной группой больных ЯБДПК после лечения тенотеном, что показывает наибольшее приближение к нормальным психовегетативным показателям у пациентов с ЯБДПК после лечения тенотеном.

Отмечено также, что анализ межаттракторных расстояний между хаотическими центрами позволяет отследить положительную динамику состояния на фоне проводимого лечения в виде уменьшения межаттракторных расстояний между пациентами контрольной (здоровые) группы и основных групп после проведенного лечения ЯБДПК, причем после тенотена на 250 у.е., а после физиотерапии на 32 у.е.

Таблица 8

**Матрица межаттракторных расстояний  $Z_{kr}$  (у.е.) между центрами стохастических квазиаттракторов движения параметров вектора психовегетативного состояния организма пациентов в 27-мерном фазовом пространстве**

	Контроль (здоровые)	ЯБДПК до физиотерапии	ЯБДПК до тенотена	ЯБДПК после физиотерапии	ЯБДПК после тенотена	$\Sigma$	$\bar{x}$
Контроль (здоровые)	0	116,1	126,5	118,9	370,5	731,9	146,4
ЯБДПК до физиотерапии	116,1	0	<b>62,7</b>	161,9	433,0	773,6	154,7
ЯБДПК до тенотена	126,5	62,7	0	175,4	459,2	823,8	164,8
ЯБДПК после физиотерапии	118,9	161,9	175,4	0	301,3	757,6	151,5
ЯБДПК после тенотена	370,5	433,0	<b>459,2</b>	301,3	0	1564,1	312,8
$\Sigma$	731,9	773,7	823,8	757,7	1564,1		
$\bar{x}$	146,4	154,7	164,8	151,5	312,8		

**Эффективность лечения ЯБДПК** оценивается не только заживлением язвенного дефекта, но и продолжительностью ремиссии. Диспансерное наблюдение за больными в течение 1 года после лечения показало, что рецидивирование ЯБДПК у больных, которым проводилось общепринятое стандартное лечение, достигало 30%, в то время как у больных получавших дополнительное физиотерапевтическое лечение, рецидивирование наблюдалось в 17%, а у больных принимавших противорецидивные курсы лечения тенотеном в 1 % случаев.

**Матрица межаттракторных расстояний  $Z_{ij}$  (y.e.) между центрами хаотических квазиаттракторов движения параметров вектора психовегетативного состояния организма пациентов в 27-мерном фазовом пространстве**

	Контроль (здоровые)	ЯБДПК до физиотерапии	ЯБДПК до тенотена	ЯБДПК после физиотерапии	ЯБДПК после тенотена	$\Sigma$	$\bar{x}$
Контроль (здоровые)	0	409,9	487,9	377,9	237,1	1512,8	302,6
ЯБДПК до физиотерапии	409,9	0	602,9	485,3	441,4	1939,6	387,9
ЯБДПК до тенотена	487,9	<b>602,9</b>	0	567,2	532,4	2190,5	438,1
ЯБДПК после физиотерапии	377,9	485,3	567,2	0	396,5	1826,9	365,4
ЯБДПК после тенотена	<b>237,1</b>	441,4	532,3	396,5	0	1607,3	321,5
$\Sigma$	1512,9	1939,6	2190,5	1826,9	1607,3		
$x$	302,6	387,9	438,1	365,4	321,5		

**Заключение.** Таким образом, использование в комплексе со стандартными методами лечения курсов специализированного восстановительного лечения или дополнительного седативного воздействия тенотеном позволило добиться нормализации и стабилизации парасимпатического звена ВНС у больных ЯБДПК, причем лечение тенотеном оказалось более эффективным за счет стабилизации психовегетативного статуса на уровне вегетативного равновесия, а биоинформационный анализ параметров ВСО больных ЯБДПК позволил определить снижение меры хаотичности после лечения и выбирать наиболее информативные показатели для оценки эффективности проведенного лечения.

В целом, сравнительный биоинформационный анализ матриц межаттракторных расстояний между стохастическими и хаотическими центрами квазиаттракторов динамики поведения параметров функционального состояния организма пациентов свидетельствует о том, что изменения психовегетативного статуса могут являться базовым для формирования неблагоприятных изменений параметров функционального состояния организма больных ЯБДПК и должны учитываться специалистами в области биомедицины и физиологии.

#### Литература

1. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 197 с.
2. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. Ставрополь, 2002. 112 с.
3. Гарганеева Н.П., Карташова И.Г., Костин А.К. Невротические и аффективные расстройства в клинике язвенной болезни // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Матер. 6-й Вост.-Сибир. Гастроэнтерол. конф-ции. Красноярск, 2006. С. 85–93.
4. Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Лазарев В.В., Адайкин В.А. Использование методов теории хаоса и синергетики в современной клинической кибернетике // Сибирский медицинский журнал 2006. №8. С. 38–41.
5. Еськов В.М., Брагинский М.Я., Еськов В.В., Филатов М.А. Идентификация параметров порядка (наиболее значимых диагностических признаков) методов расчета матриц состояний. Свидетельство об официальной регистрации программы на ЭВМ №2010613309. РОСПАТЕНТ. Москва, 2010.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестник Московского университета. Сер. 3. Физика. Астрономия. 2016. №2.
7. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. №1. С. 59–63.
8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Аушева Ф.И., Бурькин Ю.Г., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Курзина С.Ю., Лазарев В.В., Логинов С.И., Пашнин А.С., Попова Н.Б., Прокопьев М.Н., Филатов М.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине /Под ред. Еськова В.М., Хадарцева А.А.. Самара, 2008. Том 7. Си-



нергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на Севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза.

9. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем // Терапевт. 2015. №1. С. 35–42.

10. Хадарцева К.А., Филатова О.Е. Гомеостаз биосистем и теория хаоса и синергетики (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №2. Публикация 1-2. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/1-2.pdf> (дата обращения 12.05.2015). DOI: 10.12737/11250.

11. Филатова Д.Ю., Вохмина Ю.В., Гараева Г.Р., Синенко Д.В., Третьяков С.А.. Неопределенность 1-го рода в восстановительной медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №1. С. 136–142.

12. Колесникова И.Ю., Беляева Г.С. Качество жизни и вегетативный статус больных язвенной болезнью // Тер. Арх. 2005. №2. С. 34–38.

13. Корженевская О.И., Макаренко Т.И., Петрова А.Ф., Такушинова Ю.А. Информационный бюллетень комитета по здравоохранению администрации г. Сургута за 2009-2011 гг. Сургут, 2011.

14. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. / Под ред. Хадарцева А.А. Тула, 2003.

15. Пригожин И., Николис Г. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979. 512 с.

16. Филатов М.А, Попов Ю.М. Основные теоретические представления компартментно-кластерной теории биосистем (ККТБ) и теории фазатона мозга (ФМ) в частности. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть V. Системный анализ и управление гомеостазом организма в норме и при патологии в аспекте компартментно-кластерного подхода. Самара: Офорт, 2005. С. 7–19.

17. Хаснулин В.И., Надточий Л.А., Хаснулин П.В. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Матер. 6-й Восточно-Сиб. Гастроэнтерол. Конф-ции с международным участием. Красноярск, 2006. С. 39–40.

18. Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В., Трегубов Л.З. Состояние психической сферы у больных язвенной болезнью // Клиническая медицина. 2004. №3. С. 37–42.

19. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Депрессивный синдром в гастроэнтерологической практике. // Клиническая медицина. 2007. №5. С. 15–23.

### References

1. Anokhin PK. Uzlovye voprosy teorii funktsional'noy sistemy. Moscow: Nauka, 1980. Russian.
2. Babunts IV, Miridzhanyan EM, Mashaekh YA. Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. Stavropol'; 2002. Russian.
3. Garganeeva NP, Kartashova IG, Kostin AK. Nevroticheskie i affektivnye rasstroystva v klinike yazvennoy bolezni. Kliniko-epidemiologicheskie i etno-ekologicheskie problemy zabolevaniy organov pishchevareniya: Materiali 6-y Vostochno-Sibirskoy Gastroenterol. konferentsii. Krasnoyarsk, Russia. 2006. p. 85-93. Russian.
4. Dobrynina IY, Dobrynin YV, Es'kov VM, Lazarev VV, Adaykin VA. Ispol'zovanie metodov teorii khaosa i sinergetiki v sovremennoy klinicheskoy kibernetike. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2006;8:38-41. Russian.
5. Es'kov VM, Braginskiy MY, Es'kov VV, Filatov MA. Identifikatsiya parametrov poryadka (naibolee znachimykh diagnosticheskikh priznakov) metodov rascheta matrity sostoyaniy. Svidetel'stvo ob ofitsial'noy registratsii programmy na EVM №2010613309. ROSPATENT. Moscow; 2010. Russian.
6. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kolektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system. Vestnik Moskovskogo universiteta. Ser. 3. Fizika. Astronomiya. 2016;2. Russian.
7. Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnosudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
8. Es'kov VM, Khadartsev AA, Ausheva FI, Burykin YG, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Kurzina SY, Lazarev VV, Loginov SI, Pashnin AS, Popova NB, Prokop'ev MN, Filatov MA, Filatova OE, Khadartseva KA, Khisamova AV, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Pod red. Es'kova VM, Khadartseva AA. Samara, 2008. V.7. Sinergeticheskiy kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na Severe RF v usloviyakh sanogenez a i patogeneza. Russian.
9. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii system. Terapevt. 2015;1:35-42. Russian.

10. Khadartseva KA, Filatova OE. Gomeostaz biosistem i teoriya khaosa i sinergetiki (kratkoe soobshchenie). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 May 12];2:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/1-2.pdf>. DOI: 10.12737/11250.
11. Filatova DY, Vokhmina YV, Garaeva GR, Sinenko DV, Tretyakov SA. Neopredelennost' go roda v vosstanovitel'noy meditsine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):136-42. Russian.
12. Kolesnikova IY, Belyaeva GS. Kachestvo zhizni i vegetativnyy status bol'nykh yazvennoy boleznyu. Ter. Arkh. 2005;2:34-8. Russian.
13. Korzhenevskaya OI, Makarenko TI, Petrova AF, Takushinova YA. Informatsionnyy byulleten' komiteta po zdravookhraneniyu administratsii g. Surguta za 2009-2011 gg. Surgut, 2011. Russian.
14. Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Pod red. Khadartseva AA. Tula; 2003. Russian.
15. Prigozhin I, Nikolis G. Samoorganizatsiya v neravnovesnykh sistemakh: Ot dissipativnykh struktur k uporyadochennosti cherez fluktuatsii. Moscow: Mir; 1979. Russian.
16. Filatov MA Popov YM. Osnovnye teoreticheskie predstavleniya kompartmentno-klasternoy teorii biosistem (KKTB) i teorii fazatona mozga (FM) v chastnosti. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' V. Sistemnyy analiz i upravlenie gomeostazom organizma v norme i pri patologii v aspekte kompartmentno-klasternogo podkhoda. Samara: Ofort, 2005:7-19. Russian.
17. Khasnulin VI, Nadtochiy LA, Khasnulin PV. Patologiya organov pishchevareniya i ekologicheski obuslovlennyy severnyy stress. Kliniko-epidemiologicheskie i etno-ekologicheskie problemy zabolevaniy organov pishchevareniya: Mater. 6-y Vostochno-Sibirskoy Gastroenterol. Konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Krasnoyarsk, 2006:39-40. Russian.
18. Tsimmerman YS, Belousov FV, Tregubov LZ. Sostoyanie psikhicheskoy sfery u bol'nykh yazvennoy boleznyu // Klinicheskaya meditsina. 2004;3:37-42. Russian.
19. Tsimmerman YS, Tsimmerman IY. Depressivnyy sindrom v gastroenterologicheskoy praktike. Klinicheskaya meditsina. 2007;5:15-23. Russian.

**Библиографическая ссылка:**

Еськов В.В., Карпин В.А., Бурмасова А.В., Шерстюк Е.С. Хаотическая динамика параметров квазиаттракторов больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, находящихся в условиях медикаментозного и физиотерапевтического воздействия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-3.pdf> (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18604

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ШИРОТНОМ ПЕРЕМЕЩЕНИИ

О.Л. НИФОНТОВА, Л.С. ШАКИРОВА, Н.Н. НЕРСИСЯН, Ю.В. РАССАДИНА

*БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»  
проспект Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628412*

**Аннотация.** В условиях санаторного лечения анализировались параметры сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях. Анализ параметров сердечно-сосудистой системы детей в условиях санаторного лечения с позиции стохастики доказывает, что поведение кардиоинтервалов носит хаотический характер. Результат проведенного исследования показал, что кратковременное лечение в санатории сужает размеры квазиаттрактора вектора состояний организма человека и частично нормализует показатели кардиореспираторной системы детей. Однако, после отдыха расстояние  $rX$  увеличивается, что говорит о недостаточной сформированности адаптационных механизмов у учащихся, а также существенном напряжении регуляторных процессов. Использование метода расчета матриц межаттракторных расстояний в  $m$ -мерном фазовом пространстве предоставляет определенную количественную оценку адаптационных резервов организма. Это позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость.

**Ключевые слова:** переменность сердечного ритма, сердечно-сосудистая система, квазиаттрактор, климат.

DYNAMICS OF SPECTRAL POWER OF HEART RATE VARIABILITY IN STUDENTS THE  
LATITUDINAL MOVEMENT

O.L. NIFONTOVA, L.S. SHAKIROVA, N.N. NERSISYAN, Y.V. RASSADINA

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

**Abstract.** In the conditions of sanatorium treatment the parameters of the cardiovascular system of schoolchildren with the latitudinal displacements were analyzed. Analysis of parameters of cardiovascular system of children in sanatoria from the position of the stochastics showed that the behavior of  $RR$ -intervals is still chaotic. The results of the study revealed that short-term treatment reduces the size of quasi-attractor vector of conditions of the human body and partially normalizes the indicators of the cardio-respiratory system of children. However, after the rest of the distance  $rX$  increasing, says lack of formation of mechanisms of adaptation of students, as well as significant tension of regulatory processes. The use of the method of calculation of matrices mega-factory of distances in  $m$ -dimensional phase space provides some quantitative evaluation of adaptive reserves of the body. This allows us to objectively assess the dynamics of reserve possibilities of organism and their prognostic significance.

**Key words:** heart rate variability, cardiovascular system, quasi-attractor, climate.

**Введение.** Адаптация организма учащихся к действию различных климатозкологических факторов является важной характеристикой параметров функционального состояния организма. Преимущественное внимание в исследовании адаптационных сдвигов уделяется *сердечно-сосудистой системе* (ССС), обладающей высокой лабильностью к изменяющимся условиям внешней среды. Степень активности ССС может зависеть от работы организма в целом, его реакций на влияние разного рода факторов [2-10, 19, 22].

Наиболее доступным для регистрации параметром, отражающим процессы регуляции ССС, является ритм сердечных сокращений, динамические характеристики которого позволяют оценить выраженность симпатических и парасимпатических сдвигов при изменении физиологического состояния исследуемого. При этом было доказано, что традиционные стохастические подходы не имеют необходимой эффективности в оценке ССС организма человека [8-14]. Сведения о важнейших особенностях колебаний (частота и мощность на каждой частоте) сердечных сокращений утрачиваются при использовании результатов временного анализа с позиций стохастики [16-18, 23]. Однако, эти величины могут позволить судить о характере и интенсивности потоков сигналов вегетативной нервной системы, поступающих к синусовому узлу, что представляется в изменении переменности сердечного ритма и изменении параметров *кардиоинтервалов* (КИ). Применение спектрального анализа в исследованиях позволяет выделить из сложного колебания его составляющие, которые устанавливает их *спектральная плотность сигнала* – СПС. Соотношение разных компонентов спектральной плотности сердечного ритма, отражает

активность определенных звеньев регуляторного механизма и характеризует общее состояние нейро-вегетативной регуляции работы ССС. Изменение экологических условий существенно влияет на эти параметры [1, 6, 15, 16, 20, 21].

**Цель исследования:** изучение влияния широтных перемещений на процесс изменения динамики функциональных систем организма школьников (у нас это состояние ССС). В условиях широтного перемещения на примере сердечно-сосудистой системы мы изучаем динамику параметров ССС с позиции теории хаоса-самоорганизации.

**Объекты и методы исследования.** В ходе проведения настоящего исследования использованы результаты мониторингового обследования состояния ССС 25 учащихся (мальчиков) г. Сургута. Критерии включения: возраст учащихся 7-14 лет; отсутствие жалоб на состояние здоровья в период проведения обследований; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: болезнь учащегося в период обследования. Тестирование выполнялось в 4-х разных временных промежутках: **1-й этап** – до отъезда детей в санаторий; **2-ой этап** – по прилету в санаторно-оздоровительный лагерь «Юный нефтяник»; **3-й этап** в конце отдыха перед вылетом из санатория «Юный нефтяник»; **4-й этап** непосредственно по прилету в г. Сургут.

Информацию о состоянии параметров ССС учащихся получали методом пульсоинтервалографии на базе приборно-программного обеспечения пульсоксиметра «ЭЛОКС-01». Программный продукт «ELOGRAPH», которым снабжен прибор, в автоматическом режиме отображает изменение в виде ряда показателей в режиме реального времени с одновременным построением гистограммы распределения длительности *кардиоинтервалов* (КИ). Выбор данного метода был связан с тем, что ритм сердечных сокращений является наиболее доступным для регистрации физиологических параметров состояний *нейро-вегетативной системы* (НВС). Регистрация параметров сердечно-сосудистой системы обследуемых производилась в шестимерном фазовом пространстве состояний общего вектора состояния ССС (ВСС) в виде  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ , где  $m=7$ . Эти координаты  $x_i$  состояли из:  $x_1$  – VLF – спектральная мощность очень низких частот,  $mc^2$ ;  $x_2$  – LF – спектральная мощность низких частот,  $mc^2$ ;  $x_3$  – HF – спектральная мощность высоких частот,  $mc^2$ ;  $x_4$  – Total – общая спектральная мощность,  $mc^2$ ;  $x_5$  – LF(p) – низкочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_6$  – HF(p) – высокочастотный компонент спектра в нормализованных единицах;  $x_7$  – LF/HF – отношение низкочастотной составляющей к высокочастотной.

Полученные результаты обрабатывались методами математической статистики с помощью программного продукта *Statistica version 6.1*. Статистическая обработка данных производилась до доверительного интервала с доверительной вероятностью  $\beta=0,95$ . На основе вычисления критерия Шапиро-Уилка оценивалось распределение признака на соответствие нормальному закону распределения (при критическом уровне значимости принятым равным  $p>0,05$ ). Однако, не все описываемые параметры подчиняются закону нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. При описании асимметричных распределений использовалась медиана, в качестве мер рассеяния – процентиля (5-й и 95-й). Для сравнения трёх и более связанных выборок, данные в которых не подчиняются закону нормального распределения, применяется критерий Фридмана (Ранговый ДА – *FriedmanTest*). Критерий Фридмана имеет распределение типа хи-квадрат, поэтому он нами записывался следующим образом «*Chi-square*» хи-кв. ( $N=30, cc=23$ )=556,3261 при  $p<0,000$ .

Применение критерия Фридмана показало наличие статистически значимых различий между 4-мя группами. Однако, между какими группами существуют различия, и по каким параметрам – на этот вопрос нам ответит критерий Вилкоксона с измененным критическим уровнем значимости. Количество возможных попарных сравнений с помощью непараметрического критерия Вилкоксона было рассчитано по формуле:  $n = 0,5N(N - 1)$ , где  $N$  – количество изучаемых групп. Одновременно для учёта элементов хаоса в динамике параметров ССС нами использовались методы теории хаоса-самоорганизации, которые обеспечат расчёт параметров квазиинтервалов (объемы  $V6$  и параметр асимметрии – *Generalasymmetry*, а также находились матрицы межаттракторных расстояний  $Z_{ij}$  для всех квазиаттракторов. Результаты статистической обработки данных показателей ССС мальчиков в условиях широтных перемещений представлены ниже.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных данных представлен в табл. 1. Он показывает, что описываемые параметры (LF/HF, HF, VLF (1 точка), LF (1, 2, 4 точка), Total (1 и 4 точки)) не подчиняются закону нормального распределения. В связи с этим дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики. При описании асимметричных распределений использовалась медиана, в качестве мер рассеяния – процентиля (5-й и 95-й).

**Результаты проверки на нормальность типа распределения и статистической обработки спектральных характеристик параметров ССС мальчиков ( $n=25$ ) при широтных перемещениях**

	нормальность распределения		описательная статистика						
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	процентили %		
							5, %	50, $Me$ (медиа-на)	95, %
<b><math>VLF, (mc^2/Гц)</math></b>									
до ЮН	0,830	0,001	1933,92	1288,39	452,00	6553,00	554,00	1656,00	3717,00
приезд в ЮН	0,938	0,136	2919,28	1570,99	671,00	5795,00	944,00	2502,00	5427,00
отъезд из ЮН	0,921	0,055	2646,9	1720,2	454,0	6851,0	688,0	2617,0	6408,0
приезд в Сургут из ЮН	0,924	0,064	2810,9	1758,7	495,0	6560,0	551,0	2350,0	6375,0
<b><math>LF, (mc^2/Гц)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,787	0,000	3110,68	2493,00	832,00	11968,00	945,00	2171,00	6765,00
приезд в ЮН	0,913	0,035	2708,20	1559,09	705,00	5959,00	741,00	2231,00	5921,00
отъезд из ЮН	0,935	0,115	2812,5	1674,8	532,0	6348,0	589,0	2556,0	6320,0
приезд в Сургут из ЮН	0,826	0,001	3832,8	2909,8	734,0	13930,0	1112,0	2690,0	7195,0
<b><math>HF, (mc^2/Гц)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,811	0,000	2559,84	2313,51	406,00	9188,00	455,00	1767,00	8211,00
приезд в ЮН	0,895	0,014	3005,04	2563,35	200,00	9752,00	303,00	2252,00	7804,00
отъезд из ЮН	0,803	0,000	2588,6	2583,6	410,0	9752,0	417,0	1566,0	7804,0
приезд в Сургут из ЮН	0,838	0,001	3536,4	3164,7	473,0	12951,0	481,0	2329,0	8271,0
<b><math>Total, (mc^2/Гц)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,796	0,000	7604,48	5454,08	2217,00	26732,00	2576,00	6211,00	16467,00
приезд в ЮН	0,923	0,059	8632,72	4379,03	1996,00	15684,00	2093,00	7395,00	14913,00
отъезд из ЮН	0,923	0,061	8000,6	4566,5	1802,0	16702,0	1905,0	7065,0	15684,0
приезд в Сургут из ЮН	0,895	0,014	10179,9	6348,1	2144,0	28761,0	2887,0	8220,0	22403,0
<b><math>LFnorm, (%)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,940	0,148	56,76	15,57	29,00	82,00	32,00	53,00	81,00
приезд в ЮН	0,951	0,266	54,04	16,94	26,00	84,00	28,00	51,00	82,00
отъезд из ЮН	0,984	0,954	57,0	16,1	26,0	91,0	33,0	56,0	83,0
приезд в Сургут из ЮН	0,931	0,089	55,0	17,0	26,0	80,0	28,0	59,0	77,0
<b><math>HFnorm, (%)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,940	0,148	43,24	15,57	18,00	71,00	19,00	47,00	68,00
приезд в ЮН	0,952	0,280	45,88	16,91	16,00	74,00	18,00	49,00	72,00
отъезд из ЮН	0,983	0,944	43,0	16,3	9,0	74,0	17,0	44,0	67,0
приезд в Сургут из ЮН	0,931	0,089	45,0	17,0	20,0	74,0	23,0	41,0	72,0
<b><math>LF/HF, (y.e.)</math></b>									
	$W$	$p$	$X_{cp}$	$\sigma$	$min$	$max$	5, %	50, $Me$	95, %
до ЮН	0,850	0,002	1,80	1,27	0,42	4,67	0,48	1,30	4,32
приезд в ЮН	0,819	0,000	1,61	1,30	0,35	5,28	0,38	1,10	4,44
отъезд из ЮН	0,650	0,000	1,9	2,1	0,4	10,1	0,5	1,3	4,8
приезд в Сургут из ЮН	0,903	0,022	1,6	1,1	0,3	4,1	0,4	1,5	3,3

Примечание:  $W$  – критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) для проверки типа распределения признака;  $p$  – достигнутый уровень значимости при проверке типа распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (при критическом уровне значимости принятым равным  $p>0,05$ );  $X_{cp}$  – средние арифметические значения;  $\sigma$  – стандартные отклонения;  $min$  – минимальные значения;  $max$  – максимальные значения;  $Me$  – медиана (5%;95%) для описания асимметричных распределений использована медиана, а в качестве мер рассеяния процентили (5-й и 95-й)

**Уровни значимости для попарных сравнений спектральных характеристик ССС мальчиков (n=25) при широтных перемещениях в четырех связанных выборках с помощью критерия Вилкоксона**

Попарные сравнения параметров ССС		Число наблюдений	T	Z	p-уровень
Показатели параметра <i>VLF</i> до отъезда в ЮН	<i>VLF</i> приезд в ЮН	25	77,500	2,287	0,022
	<i>VLF</i> отъезд из ЮН	25	97,000	1,762	0,078
	<i>VLF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	89,000	1,978	0,048
Показатели параметра <i>LF</i> отъезда из ЮН	<i>LF</i> приезд в ЮН	25	144,000	0,498	0,619
	<i>LF</i> отъезд из ЮН	25	145,000	0,471	0,638
	<i>LF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	133,000	0,794	0,427
Показатели параметра <i>HF</i> до отъезда из ЮН	<i>HF</i> приезд в ЮН	25	138,000	0,659	0,510
	<i>HF</i> отъезд из ЮН	25	146,000	0,444	0,657
	<i>HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	69,000	2,516	0,012
Показатели параметра <i>Total</i> до отъезда из ЮН	<i>Total</i> приезд в ЮН	25	114,000	1,305	0,192
	<i>Total</i> отъезд из ЮН	25	138,000	0,659	0,510
	<i>Total</i> приезд в Сургут из ЮН	25	78,000	2,274	0,023
Показатели параметра <i>LFnorm</i> до отъезда из ЮН	<i>LFnorm</i> приезд в ЮН	25	141,500	0,565	0,572
	<i>LFnorm</i> отъезд из ЮН	25	146,500	0,100	0,920
	<i>LFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	143,000	0,525	0,600
Показатели параметра <i>HFnorm</i> до отъезда из ЮН	<i>HFnorm</i> приезд в ЮН	25	141,500	0,565	0,572
	<i>HFnorm</i> отъезд из ЮН	25	145,500	0,129	0,898
	<i>HFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	143,000	0,525	0,600
Показатели параметра <i>LF/HF</i> до отъезда из ЮН	<i>LF/HF</i> приезд в ЮН	25	145,000	0,471	0,638
	<i>LF/HF</i> отъезд из ЮН	25	155,000	0,202	0,840
	<i>LF/HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	130,000	0,874	0,382
Показатели параметра <i>VLF</i> , приезд в ЮН	<i>VLF</i> отъезд из ЮН	25	82,000	0,859	0,391
	<i>VLF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	151,000	0,309	0,757
Показатели параметра <i>LF</i> , приезд в ЮН	<i>LF</i> отъезд из ЮН	25	85,000	0,747	0,455
	<i>LF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	108,000	1,466	0,143
Показатели параметра <i>HF</i> , приезд в ЮН	<i>HF</i> отъезд из ЮН	25	64,000	1,531	0,126
	<i>HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	136,000	0,713	0,476
Показатели параметра <i>Total</i> , приезд в ЮН	<i>Total</i> отъезд из ЮН	25	86,000	0,709	0,478
	<i>Total</i> приезд в Сургут из ЮН	25	136,000	0,713	0,476
Показатели параметра <i>LFnorm</i> , приезд в ЮН	<i>LFnorm</i> отъезд из ЮН	25	60,000	1,408	0,159
	<i>LFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	155,500	0,188	0,851
Показатели параметра <i>HFnorm</i> , приезд в ЮН	<i>HFnorm</i> отъезд из ЮН	25	66,000	1,167	0,243
	<i>HFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	155,500	0,188	0,851
Показатели параметра <i>LF/HF</i> , приезд в ЮН	<i>LF/HF</i> отъезд из ЮН	25	80,000	0,933	0,351
	<i>LF/HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	156,000	0,175	0,861
Показатели параметра <i>VLF</i> , отъезд из ЮН	<i>VLF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	138,000	0,659	0,510
Показатели параметра <i>LF</i> , отъезд из ЮН	<i>LF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	126,000	0,982	0,326
Показатели параметра <i>HF</i> , отъезд из ЮН	<i>HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	114,000	1,305	0,192
Показатели параметра <i>Total</i> , отъезд из ЮН	<i>Total</i> приезд в Сургут из ЮН	25	125,000	1,009	0,313
Показатели параметра <i>LFnorm</i> , отъезд из ЮН	<i>LFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	135,500	0,726	0,468
Показатели параметра <i>HFnorm</i> , отъезд из ЮН	<i>HFnorm</i> приезд в Сургут из ЮН	25	141,000	0,578	0,563
Показатели параметра <i>LF/HF</i> , отъезд из ЮН	<i>LF/HF</i> приезд в Сургут из ЮН	25	147,000	0,417	0,677

Примечание: *T* – сумма положительных и отрицательных рангов; наименьшая из двух сумм (независимо от знака) используется для расчета величины *Z*, по которой рассчитывается уровень значимости критерия; *p* – достигнутый уровень значимости при попарном сравнении с помощью критерия Вилкоксона

Значение параметра *VLF* колеблется в интервале от 551 у.е. до 6408 у.е. Наименьшее значение медианы отмечается в 1-й точке исследования (до отъезда из г. Сургут) *Me*=1656 у.е. Примерно одинаковые показатели медианы регистрируются в 2, 3 и 4-й точках (*Me*=2502, *Me*=617, *Me*=2350 соответственно). Интервал показателя высокочастотного спектра (*HF*) при перемещении мальчиков с севера на юг составлял от 303 у.е. до 7804 у.е. (*Me*= 2252.), а при перемещении с юга на север от 481 у.е. до 8271 у.е. (*Me*=2329). Наибольшее значение медианы отмечено при возвращении в г. Сургут (4-я точка *Me*=2329 у.е). Значение параметра *LF* варьируется в пределах 589 у.е. до 7195 у.е. Наименьшее значение медианы отмечается в первом состоянии (до отъезда из г. Сургут) *Me*=2171 у.е.. Величина параметра *Total* колеблется в пределах 1905 у.е. до 22403 у.е. Наименьший показатель медианы регистрируется до отъезда в санаторий ЮН *Me*=6211 у.е, наибольший – в четвертом состоянии (по приезду в г. Сургут).

Значение параметра  $LF/HF$  при перемещении мальчиков с севера на юг составлял от 0,38 у.е. до 4,44 у.е. ( $Me = 1,1$ ), а при перемещении с юга на север от 0,4 у.е. до 3,3 у.е. ( $Me = 1,5$ ). Наибольшее значение медианы отмечено до отъезда из Юного нефтяника в Сургут (3 точка  $Me = 4,8$  у.е.).

Проведенный анализ сравнения спектральных параметров ССС показал, (табл. 2) что статистически значимые различия выявлены между 1 и 2; 1 и 4 группами по показателю  $VLF$ , т.к. значение критерия Вилкоксона составляет  $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно. Различия также наблюдаются при сравнении 1 и 4 группы по исследуемым параметрам  $HF$  и  $Total$  (критерий Вилкоксона равен  $p=0,01$ ,  $p=0,02$  соответственно), что говорит о благотворном влиянии отдыха на параметры функциональной системы организма (ФСО) человека.

Следующий этап исследований посвящен расчету параметров квазиаттракторов ВСОЧ в 7-ми мерном фазовом пространстве состояний. Изменения данных параметров более существенны, чем результаты статистической обработки первичных данных. Отметим, что из табл. 2 следует, что для многих пар  $p>0,05$  (нет статистических различий). Значения показателя асимметрии  $Rx$  и общего объема многомерного параллелепипеда  $V\ valeu$  получены в результате обработки статистических данных в программе *Identity 4*. Программа по крайним точкам определяет объем параллелепипеда  $V$  (*GeneralVvalue*) и автоматически определяет его геометрический центр, так называемый стохастический центр [1-9].

Согласно расчетам, представленным в табл. 3 объем КА после приезда в санаторий Юный нефтяник (2-я точка исследования) увеличился в 2,6 раза и составил  $V_G=5,5 \cdot 10^8$  у.е. Однако, после отдыха (3 точка исследования) объем КА мальчиков снижается и составляет  $V_G=2,2 \cdot 10^8$  у.е. Уменьшение объема свидетельствует о стабилизирующем влиянии и хорошем оздоравливающим эффекте двухнедельного пребывания детей в санатории.

Объем квазиаттрактора по приезду в г. Сургут (4 точка) составил  $V_G=3,1 \cdot 10^8$  у.е., что в 1,5 раза больше наблюдаемого объема КА 1-й точки (отъезд из г. Сургута в санаторий ЮН). Это показывает недостаточную сформированность у них адаптационных механизмов, а также существенное изменение регуляторных процессов и степень рассогласования параметров функциональных систем организма [10-14].

Следует заметить, что мера хаотичности системы ( $rX$ ) во всех срезах различна. Однако, расстояние между стохастическим и хаотическим центрами ( $rX$ ) в 1-х и 4-х срезах практически одинаковы и составляют  $rX = 7\ 880.5$  и  $7\ 016.5$  усл.ед соответственно. Расстояние  $rX$  сначала резко уменьшается до  $1\ 985.5$  усл.ед, а затем резко увеличивается в 4-м срезе ( $rX=7\ 016.5$  усл. ед). Чем больше расстояние ( $rX$ ), тем больше система отклоняется от состояния равновесия. Это говорит о том, что организм детей в конце санаторного отдыха возвращается в определенное исходное состояние.

На следующем этапе исследования, методом исключения отдельных признаков был выполнен системный синтез исследуемых параметров, который учитывает влияние  $x_i$  признака (параметров ВСОЧ) на величину  $Z_{ij}$  (расстояние между хаотическими центрами квазиаттракторов). Полученные данные позволили выявить параметры порядка путем сравнения размеров КА в условиях широтных перемещений мальчиков. Результаты представлены в табл. 4. Так, в анализируемой выборке для пары 1-2 среди спектральных показателей на первом месте находится показатель  $Total$  – общая спектральная мощность. На втором по значимости показатель  $VLF(p)$  – очень низкий по частоте компонент спектра в нормализованных единицах. В остальных парах эти два параметра тоже доминируют.

**Результаты расчета параметров квазиаттракторов параметров спектральных характеристик ССС мальчиков ( $n=25$ ) при широтных перемещениях**

Параметры КА спектральных характеристик ССС девочек	<b>до отъезда из Сургута в ЮН</b>	<b>приезд в ЮН из Сургута</b>
	Количество измерений $N = 24$ Размерность фазового пространства = 7	Количество измерений $N = 24$ Размерность фазового пространства = 7
$IntervalX0= 6\ 101.0000$ $AsymmetryX0= 0.2479$	$IntervalX0= 4\ 851.0000$ $AsymmetryX0= 0.0735$	$IntervalX0= 4\ 851.0000$ $AsymmetryX0= 0.0735$
$IntervalX1= 11\ 136.0000$ $AsymmetryX1= 0.2913$	$IntervalX1= 5\ 218.0000$ $AsymmetryX1= 0.1070$	$IntervalX1= 5\ 218.0000$ $AsymmetryX1= 0.1070$
$IntervalX2= 8\ 782.0000$ $AsymmetryX2= 0.2450$	$IntervalX2= 9\ 552.0000$ $AsymmetryX2= 0.1959$	$IntervalX2= 9\ 552.0000$ $AsymmetryX2= 0.1959$
$IntervalX3= 24\ 515.0000$ $AsymmetryX3= 0.2726$	$IntervalX3= 13\ 591.0000$ $AsymmetryX3= 0.0015$	$IntervalX3= 13\ 591.0000$ $AsymmetryX3= 0.0015$
$IntervalX4= 53.0000$ $AsymmetryX4= 0.0055$	$IntervalX4= 58.0000$ $AsymmetryX4= 0.0158$	$IntervalX4= 58.0000$ $AsymmetryX4= 0.0158$
$IntervalX5= 53.0000$ $AsymmetryX5= 0.0055$	$IntervalX5= 58.0000$ $AsymmetryX5= 0.0144$	$IntervalX5= 58.0000$ $AsymmetryX5= 0.0144$
$IntervalX6= 5.0000$ $AsymmetryX6= 0.1750$	$IntervalX6= 5.0000$ $AsymmetryX6= 0.1750$	$IntervalX6= 5.0000$ $AsymmetryX6= 0.1750$
<b>General asymmetry value <math>rX = 7\ 880.5</math></b> <b>General V value <math>vX = 2,0 \cdot 10^8</math> y.e.</b>	<b>General asymmetry value <math>rX = 1\ 985.5</math></b> <b>General V value <math>vX = 5,5 \cdot 10^8</math> y.e.</b>	<b>General asymmetry value <math>rX = 1\ 985.5</math></b> <b>General V value <math>vX = 5,5 \cdot 10^8</math> y.e.</b>
<b>отъезд из ЮН</b>	<b>приезд в Сургут из ЮН</b>	<b>приезд в Сургут из ЮН</b>
Количество измерений $N = 24$ Размерность фазового пространства = 7	Количество измерений $N = 24$ Размерность фазового пространства = 7	Количество измерений $N = 24$ Размерность фазового пространства = 7
$IntervalX0= 6\ 397.0000$ $AsymmetryX0= 0.1447$	$IntervalX0= 6\ 065.0000$ $AsymmetryX0= 0.1120$	$IntervalX0= 6\ 065.0000$ $AsymmetryX0= 0.1120$
$IntervalX1= 5\ 759.0000$ $AsymmetryX1= 0.0974$	$IntervalX1= 13\ 196.0000$ $AsymmetryX1= 0.2646$	$IntervalX1= 13\ 196.0000$ $AsymmetryX1= 0.2646$
$IntervalX2= 9\ 335.0000$ $AsymmetryX2= 0.2577$	$IntervalX2= 12\ 478.0000$ $AsymmetryX2= 0.2505$	$IntervalX2= 12\ 478.0000$ $AsymmetryX2= 0.2505$
$IntervalX3= 14\ 900.0000$ $AsymmetryX3= 0.0669$	$IntervalX3= 26\ 617.0000$ $AsymmetryX3= 0.1945$	$IntervalX3= 26\ 617.0000$ $AsymmetryX3= 0.1945$
$IntervalX4= 65.0000$ $AsymmetryX4= 0.0244$	$IntervalX4= 54.0000$ $AsymmetryX4= 0.0332$	$IntervalX4= 54.0000$ $AsymmetryX4= 0.0332$
$IntervalX5= 65.0000$ $AsymmetryX5= 0.0173$	$IntervalX5= 54.0000$ $AsymmetryX5= 0.0332$	$IntervalX5= 54.0000$ $AsymmetryX5= 0.0332$
$IntervalX6= 10.0000$ $AsymmetryX6= 0.3042$	$IntervalX6= 4.0000$ $AsymmetryX6= 0.1042$	$IntervalX6= 4.0000$ $AsymmetryX6= 0.1042$
<b>General asymmetry value <math>rX = 2\ 819.7</math></b> <b>General V value <math>vX = 2,2 \cdot 10^8</math> y.e.</b>	<b>General asymmetry value <math>rX = 7\ 016.5</math></b> <b>General V value <math>vX = 3,1 \cdot 10^8</math> y.e.</b>	<b>General asymmetry value <math>rX = 7\ 016.5</math></b> <b>General V value <math>vX = 3,1 \cdot 10^8</math> y.e.</b>

Таблица 4

**Результаты исключения отдельных признаков (системный синтез) параметров ССС мальчиков ( $n=25$ ) при широтных перемещениях при сравнении объемов квазиаттракторов (КА)**

Параметры ССС, y.e.	Сравниваемые точки исследования					
	1 и 2	1 и 3	1 и 4	2 и 3	2 и 4	3 и 4
<b>Все параметры, <math>Z0</math></b>	$Z0=624,52$	$Z0=905,89$	$Z0=2873,56$	$Z0=839,27$	$Z0=1795,43$	$Z0=2405,98$
<b>без VLF</b>	$Z1=1262,01$	$Z1=526,63$	$Z1=2742,39$	$Z1=789,10$	$Z1=1787,86$	$Z1=2402,93$
<b>без LF</b>	$Z2=1583,14$	$Z2=871,16$	$Z2=2790,95$	$Z2=831,23$	$Z2=1457,56$	$Z2=2217,92$
<b>без HF</b>	$Z3=1558,34$	$Z3=905,26$	$Z3=2715,06$	$Z3=723,66$	$Z3=1729,45$	$Z3=2228,34$
<b>без Total</b>	$Z4=1178,84$	$Z4=778,56$	$Z4=1445,83$	$Z4=525,21$	$Z4=1165,66$	$Z4=1306,71$
<b>без LFnorm</b>	$Z5=1624,51$	$Z6=905,89$	$Z5=2873,56$	$Z5=839,27$	$Z5=1795,43$	$Z5=2405,98$
<b>без HFnorm</b>	$Z5=1624,51$	$Z6=905,89$	$Z6=2873,56$	$Z6=839,26$	$Z6=1795,43$	$Z5=2405,98$
<b>без LF/HF</b>	$Z7=1625,11$	$Z7=906,81$	$Z7=2873,89$	$Z7=839,27$	$Z7=1795,43$	$Z7=2405,98$

**Выводы:**

1 Анализ параметров сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях в условиях санаторного лечения с позиции стохастичности доказывает, что поведение частотных характеристик кардиоинтервалов носит хаотический характер. Отсюда следствие – традиционная стохастика в описании спектральных характеристик кардиоинтервалов имеет низкую эффективность, в сравнение с методами ТХС в виде квазиаттракторов.

2. На основе метода расчета параметров квазиаттракторов в  $m$ -мерном фазовом пространстве мы показали, что кратковременное лечение в санатории увеличивают размеры квазиаттрактора частотных характеристик вектора состояний организма человека и частично нормализует показатели кардиореспираторной системы детей. Объем КА после приезда в санаторий ЮН увеличился в 2,6 раза



( $V_G=5,5 \times 10^8$  у.е.), однако после отдыха он снизился и составил  $V_G=2,2 \times 10^8$  у.е. Уменьшение объема свидетельствует о стабилизирующем влиянии и хорошем оздоравливающем эффекте двухнедельного пребывания детей в санатории. Однако, по приезду в г. Сургут объем квазиаттрактора составил  $V_G=3,1 \times 10^8$  у.е. это 1,5 раза больше наблюдаемого объема КА 1 точки (отъезд из г. Сургута в санаторий ЮН). Это показывает недостаточную сформированность у них адаптационных механизмов, а также существенное напряжение регуляторных процессов и степень рассогласования параметров функциональных систем организма как при переезде с Севера на юг, так и при обратном переезде.

3. Анализ расстояние между стохастическим и хаотическим центрами ( $rX$ ) показал, что расстояние  $rX$  сначала резко уменьшается до 1985.5 усл.ед, а затем резко увеличивается в 4-м срезе ( $rX=7\ 016.5$  усл. ед). Это также говорит о том, что организм детей в конце санаторного отдыха находится в определенном стрессорном состоянии.

4. Использование запатентованных методик показало, что мы можем определять параметры КА для групп испытуемых и сравнивать их хаотическую динамику при изменении экофакторов среды в фазовом пространстве состояний. Расчет параметров квазиаттракторов сердечно-сосудистой системы показывает индивидуальное различие по всем диагностическим параметрам, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость.

### Литература

1. Адайкин В.А., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Лазарев В.В. Использование методов теории хаоса и синергетики в современной клинической кибернетике // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. Т. 66, №8. С. 38–41.
2. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №2. С. 39–41.
3. Адайкин В.И., Берестин К.Н., Глушук А.А., Лазарев В.В., Полухин В.В., Русак С.Н., Филатова О.Е. Стохастические и хаотические подходы в оценке влияния метеофакторов на заболеваемость населения на примере ХМАО-Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №2. С. 7–9.
4. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №4. С. 208–210.
5. Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Шипилова Т.Н. Влияние хаотической динамики метеофакторов на показатели кардио-респираторной системы человека в условиях Севера // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №1. С. 168–170.
6. Брагинский М.Я., Бурыкин Ю.Г., Майстренко Е.В., Козлова В.В. Состояние показателей произвольных движений учащихся в условиях физической нагрузки в разные сезоны года // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №1. С. 61–63.
7. Ведясова О.А., Еськов В.М., Филатова О.Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. Самара: Офорт, 2005. 198 с.
8. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Зуевская Т.В. Гирудотерапевтическое управление гомеостазом человека при гинекологических патологиях в условиях севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, №2. С. 25–27.
9. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Особенности гестозов и нарушений углеводного обмена // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №3. С. 14–16.
10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, №3. С. 5–6.
11. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, №1. С. 25–28.
12. Еськов В.М. Третья парадигма. Российская академия наук, Научно-проблемный совет по биофизике. Самара: Изд-во ООО «Офорт» (Гриф. РАН), 2011. 250 с.
13. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонифицированная медицина - реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №3. С. 25–28.
14. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. №8. С. 36–43.

15. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечнососудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. № 1. С. 59–63.
16. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестник Московского ун-та. Сер. 3. Физика. Астрономия. 2016. №2.
17. Нифонтова О.Л., Бурыкин Ю.Г., Майстренко Е.В., Хисамова А.В. Системный анализ в сравнительной оценке антропометрических показателей детей школьного возраста Тюменского Севера // Информатика и системы управления. 2010. №2. С. 167–170.
18. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Сидоркина Д.А., Нехайчик С.М. Идентификация параметров порядка в психофизиологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. №2. С. 4–13.
19. Борисова О.Н., Живогляд Р.Н., Хадарцева К.А., Юргель Е.Н., Хадарцев А.А., Наумова Э.М. Сочетанное применение коронатеры и гирудотерапии при рефлекторной стенокардии в пожилом возрасте // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №1. С. 95–98.
20. Ветрова Ю.В., Гуськова-Алексеева О.В., Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 9, №3-4. С. 100–105.
21. Дармограй В.Н., Карасев Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Е.М., Хадарцев А.А. Фитостероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, №2. С. 16–21.
22. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Яшин А.А. Фрактальность и вурфы крови в оценках реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 15, №4. С. 7–13.
23. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Vokhmina Y.V., Zimin M.I., Filatov M.A. Measurement of chaotic dynamics for two types of tapping as voluntary movements // Measurement Techniques. 2014. Т. 57. № 6. С. 720–724.

#### References

1. Adaykin VA, Dobrynina IY, Dobrynin YV, Es'kov VM, Lazarev VV. Ispol'zovanie metodov teorii khaosa i sinergetiki v sovremennoy klinicheskoy kibernetikeo Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2006;66(8):38-41. Russian.
2. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):39-41. Russian.
3. Adaykin VI, Berestin KN, Glushchuk AA, Lazarev BV, Polukhin VV, Rusak CN, Filatova OE. Stokhasticheskie i khaoticheskie podkhody v otsenke vliyaniya meteofaktorov na zaboлеваemost' naseleniya na primere KhMAO-Yugry. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(2):7-9. Russian.
4. Ausheva FI, Dobrynina IY, Mishina EA, Polukhin VV, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz sutochnoy dinamiki pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh pri arterial'noy gipertenzii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):208-10. Russian.
5. Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Shipilova TN. Vliyanie khaoticheskoy dinamiki meteofaktorov na pokazateli kardio-respiratornoy sistemy cheloveka v usloviyakh Severa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):168-70. Russian.
6. Braginskiy MY, Burykin YG, Maystrenko EV, Kozlova VV. Sostoyanie pokazateley neproizvol'nykh dvizheniy uchashchikhsya v usloviyakh fizicheskoy nagruzki v raznye sezony goda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(1):61-3. Russian.
7. Vedyasova OA, Es'kov VM, Filatova OE. Sistemnyy kompartmentno-klasternyy analiz mekhanizmov ustoychivosti dykhatel'noy ritmiki mlekopitayushchikh. Samara: Ofort; 2005. Russian.
8. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV. Girudoterapevticheskoe upravlenie gomeostazom cheloveka pri ginekologicheskikh patologiyakh v usloviyakh severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):25-7. Russian.
9. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Osobennosti gestozov i narusheniy uglevodnogo obmena. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(3):14-6. Russian.
10. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustoychivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompartmentno-klasternogo podkhoda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(3):5-6. Russian.
11. Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheskii effektivno vnedrenie metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdравookhranenie. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(1):25-8. Russian.

12. Es'kov VM. Tre't'ya paradigma. Rossiyskaya akademiya nauk, Nauchno-problemnyy sovets po biofizike. Samara: Izd-vo OOO «Ofort» (Grif. RAN); 2011. Russian.
13. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kamenev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razviti meditsiny s pozitsiy tre't'ey paradigmy (personifitsirovannaya meditsina - realizatsiya zakonov tre't'ey paradigmy v meditsine). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(3):25-8. Russian.
14. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazateley kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.
15. Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyaniye promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnososudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
16. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system. Vestnik Moskovskogo un-ta. Ser. 3. Fizika. Astronomiya. 2016;2. Russian.
17. Nifontova OL, Burykin YG, Maystrenko EV, Khisamova AV. Sistemnyy analiz v sravnitel'noy otsenke antropometricheskikh pokazateley detey shkol'nogo vozrasta Tyumenskogo Severa. Informatika i sistemy upravleniya. 2010;2:167-70. Russian.
18. Filatov MA, Filatova DY, Sidorkina DA, Nekhaychik SM. Identifikatsiya parametrov poryadka v psikhofiziologii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;2:4-13. Russian.
19. Borisova ON, Zhivoglyad RN, Khadartseva KA, Yurgel' EN, Khadartsev AA, Naumova EM. Sochetannoe primeneniye koronateriy i girudoterapii pri reflektornoy stenokardii v pozhilom vozraste. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1): 95-8. Russian.
20. Vetrova YV, Gus'kova-Alekseeva OV, Morozov VN, Khadartsev AA. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrzhatelya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;9(3-4):100-5. Russian.
21. Darmogray VN, Karasev YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):16-21. Russian.
22. Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN, Yashin AA. Fraktal'nost' i vurfy krovi v otsenkakh reaktzii organizma na ekstremal'nye vozdeystviya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;15(4):7-13. Russian.
23. Es'kov VM, Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Zimin MI, Filatov MA. Measurement of chaotic dynamics for two types of tapping as voluntary movements. Measurement Techniques. 2014;57(6):720-4.

---

**Библиографическая ссылка:**

Нифонтова О.Л., Шакирова Л.С., Нерсиян Н.Н., Рассадина Ю.В. Динамика параметров спектральной мощности variability сердечного ритма школьников при широтном перемещении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-4.pdf> (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18602.

МЕТОД МНОГОМЕРНЫХ ФАЗОВЫХ ПРОСТРАНСТВ В ОЦЕНКЕ ХАОТИЧЕСКОЙ  
ДИНАМИКИ ТРЕМОРА В УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

А.Е. БАЖЕНОВА, Е.С. ШЕРСТЮК, А.А. МИРЮГИН, Е.С. ПОТЕТЮРИНА

*БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»,  
пр-т Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628412, тел.: +79224121944, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru*

**Аннотация.** Показана практическая возможность применения метода многомерных фазовых пространств, основанная на методах расчета параметров квазиаттракторов, как количественной меры хаотической динамики тремора. В качестве такой меры используют площади квазиаттракторов в двухмерном фазовом пространстве. Это обеспечивает идентификацию реальных изменений параметров функционального состояния организма без нагрузки и в условиях статических нагрузок. Конкретно, статическая нагрузка приводит к трехкратному увеличению площади квазиаттрактора (от 0,31 у.е. до 0,99 у.е. при нагрузке в 300 г). Это является количественной мерой реакции организма на изменения. Доказано, что расчет параметров квазиаттракторов в трехмерном фазовом пространстве дает более устойчивую статическую картину квазиаттрактора, чем в двухмерном.

**Ключевые слова:** квазиаттрактор, тремор, статическая нагрузка, матрица.

THE METHOD OF MULTIDIMENSIONAL PHASE SPACE IN THE ASSESSMENT OF  
CHAOTIC DYNAMICS OF TREMOR IN THE STATIC LOADS

A.E. BAZHENOVA, E.S. SHERSTEUK, A.A. MIRUGIN, E.S. POTETEURINA

*Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, Russia, 628400  
Phone: +79224121944, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru*

**Abstract.** The article presents the feasibility of application of the method of multidimensional phase spaces, based on the methods of calculating the quasi-attractor parameters as a quantitative measure of the chaotic dynamics of the tremor. The measure is used in two-dimensional quasi-attractor phase space. The quasi-attractor square is used for the identification of the actual changes in the parameters of the functional state of the organism with no load and under static loads. Specifically, the static load provides the threefold increasing of the area of quasi-attractor (from 0.31 to 0.99 cu under load of 300 g). This is a quantitative measure of the body's reaction to changes. It was proved that calculation of quasi-attractor parameters demonstrated at three phase space more statistical stable picture than two dimensional quasi-attractors.

**Key words:** quasi-attractor, tremor, static load, matrix.

**Введение.** Изучение функционального состояния организма человека в условиях выполнения специфических двигательных задач представляет особый интерес в рамках *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС) [4, 14]. Новый подход в рамках ТХС позволяет прогнозировать возможные изменения регуляторных систем *нервно-мышечной системы* (НМС) человека, как наиболее важной в аспекте жизнеобеспечения *функциональной системы организма* (ФСО) по П.К. Анохину [1]. Так информация о текущей динамике исследуемых функций может обеспечить прогноз развития жизни человека и оценить ее качество в различные возрастные периоды жизни [9, 11-12, 18, 19].

Физиологический поструральный тремор является неотъемлемой функцией опорно-двигательного аппарата, который находится под влиянием внутренних и внешних факторов. К наиболее важным внутренним факторам относят вариабельность сердечного ритма, перистальтику кишечника, зрительное восприятие окружающей среды [15]. К внешним воздействиям относятся средовые факторы, физическая нагрузка, стрессы. Ряд авторов отмечают влияние медикаментозных препаратов и искусственно создаваемого психического состояния на спектральные характеристики треморограмм [8].

Метод многомерных фазовых пространств активно используется в различных физических исследованиях [2, 5, 10, 12, 14]. При изучении и моделировании биологических объектов возникает возможность внедрения традиционных и новых физических методов в биологические исследования [6]. В данной работе предлагается реализация такого подхода на основе метода двухмерного фазового пространства для изучения особенностей реакции НМС в ответ на дозированные статические нагрузки. Предлагается вместо традиционных пониманий стационарных режимов биосистем  $dx/dt=0$ , где  $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_n)^T$  является *вектором состояния системы* (ВСС), использовать параметры *квазиаттракторов* (КА), внут-

ри которых наблюдается движения ВСС в *фазовом пространстве состояний* (ФПС). Эти движения имеют хаотический характер, т.е. постоянно  $dx/dt \neq 0$ , но это движение ограничено объемом КА [3, 5-11, 17-18].

**Цель исследования:** изучение особенности динамики поведения параметров КА, описывающих микродвижения конечности человека в условиях статических нагрузок, используя их площади, которые обеспечивают идентификации реальных измерений параметров ФСО без нагрузки и в условиях воздействия статических нагрузок.

**Объекты и методы исследования.** Для исследования была привлечена группа испытуемых в количестве 15 человек, основной группы здоровья. У испытуемых регистрировались параметры тремора с помощью биофизического измерительного комплекса, разработанного в лаборатории биокибернетики и биофизики сложных систем при СурГУ. Установка включает металлическую пластинку (крепится жестко к пальцу испытуемого), токовихревой датчик, усилитель, *аналого-цифровой преобразователь* (АЦП) и компьютер с оригинальным программным обеспечением. В качестве фазовых координат, помимо координаты  $x_1=x(t)$  перемещения, использовалась координата скорости перемещения пальца  $x_2=v(t)=dx_1/dt$  [10, 13, 15-18].

Тремор регистрировался без нагрузки и в условиях статических нагрузок, которые представляли собой удержание груза в 300 г, подвешенного на указательном пальце кисти, в течение 5 секунд. Испытуемые проходили эксперимент 15 раз без нагрузки и столько же в условиях статических нагрузок. Перед испытуемыми стояла задача удержать палец в пределах заданной области, осознанно контролируя его неподвижность. Обработка данных и регистрация тремора конечности испытуемых проводилась на ЭВМ с использованием программы «Charts3». С помощью этой программы осуществлялся анализ данных по временным и спектральным характеристикам кинематограмм испытуемых, в низко-, средне- и высокочастотном диапазонах. Благодаря запатентованному программному продукту удалось построить фазовые плоскости и рассчитать площади КА [5, 10].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 10». Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона) [7].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для КА с координатами  $x_1=x(t)$  и  $x_2=v(t)=dx_1/dt$ , были рассчитаны площади  $\Delta S=\Delta x_1 \times \Delta x_2$ . В качестве примера взяты значения площадей КА испытуемого ААЕ представленных в таблице 1. Всего подобных таблиц было получено  $N=15$ , при этом в каждой серии мы выполняли 15 измерений.

При расчете среднего значения площадей ( $\langle S \rangle$ ) и стандартного отклонения ( $\sigma, \pm$ ), были получены следующие данные:  $\langle S \rangle$  без нагрузки  $0,31 \times 10^{-6} \pm 0,24 \times 10^{-6}$ ;  $\langle S \rangle$  в условиях статической нагрузки  $1,06 \times 10^{-6} \pm 0,53 \times 10^{-6}$ , свидетельствующие о том, что в условиях воздействия статической нагрузки КА увеличивается в 3,4 раза.

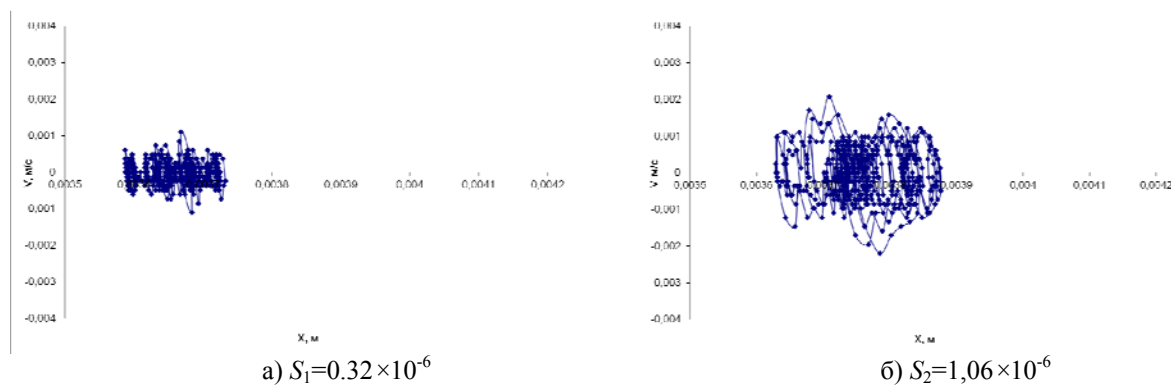
Таблица 1

**Площади ( $S \times 10^{-6}$ ) квазиаттракторов испытуемого ААЕ (число повторов  $N=15$ )**

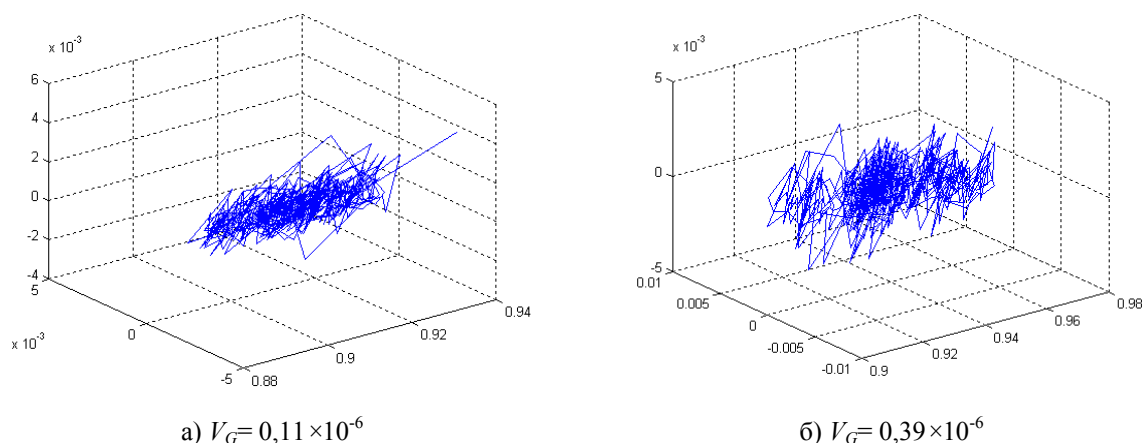
№ изм.	Без нагрузки	Нагрузка 300 г
1	0,36	1,62
2	0,30	0,74
3	0,27	1,29
4	0,32	1,27
5	0,75	0,75
6	0,30	1,68
7	0,11	0,85
8	0,23	1,06
9	0,20	0,87
10	0,15	0,56
11	0,96	0,77
12	0,17	0,67
13	0,16	1,27
14	0,23	0,62
15	0,09	0,80
<b><math>\langle S \rangle</math></b>	<b>0,31</b>	<b>0,99</b>
<b><math>\sigma, \pm</math></b>	<b>0,24</b>	<b>0,36</b>

На основании среднего значения площадей КА, были выбраны приближенные значения по всем 15-ти сериям проделанных испытаний, и построены фазовые параметры движения пальцев рук без нагрузки и в условиях статической нагрузки. Характерный пример представлен на рис. 1 для регистрации площади КА, а на рис. 2 – для регистрации объема  $V_G$  КА. Расчет объемов  $V_G$  для КА более предпочтителен, т.к. они менее подвержены вариациям и возмущениям (параметры объемов  $V_G$  для КА даже устойчивее в статистическом плане).

Из рис. 1 и 2 видно, что в условиях воздействия статической нагрузки площадь КА и его  $V_G$  характеризуется большим значением ( $1,06 \times 10^{-6}$ ;  $0,39 \times 10^{-6}$ ) и имеет область больших значений  $x$  и  $y$ , чем КА и  $V_G$  испытуемого без нагрузки ( $0,32 \times 10^{-6}$ ;  $0,11 \times 10^{-6}$ ).



*Рис. 1.* Фазовые параметры движения пальцев руки для  $S$  КА испытуемого ААЕ: а) без нагрузки; б) в условиях нагрузки 300 г



*Рис. 2.* Фазовые параметры движения пальцев руки для  $V_G$  КА испытуемого ААЕ: а) без нагрузки; б) в условиях нагрузки 300 г

Так же была проведена проверка статистических различий значения  $S$  КА треморограмм. В результате сравнения выборок площадей КА испытуемого по критерию Вилкоксона был получен уровень значимости  $p=0,002$ , который меньше критического уровня ( $p<0,05$ ).

При использовании непараметрического парного сравнения с помощью критерия Вилкоксона были получены 15 таблиц, в которых представлены результаты матриц ( $15 \times 15$ ) парного сравнения треморограмм всех испытуемых. Динамика произвольных микродвижений конечностей (тремора пальцев рук), как реакция на статическую нагрузку, проявлялась в изменении числа совпадений произвольных пар выборок ( $k$ ), которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности. Их число увеличивается с  $\langle k \rangle = 2,3 \pm 1,67$  совпадений без нагрузки до  $\langle k \rangle = 3,4 \pm 1,45$  совпадений в условиях статической нагрузки. Новая методика расчета матрицы парных сравнений выборок позволяет оценить влияние статических нагрузок на ФСО.

**Выводы:**

1. Используя площади КА, в качестве количественной меры наблюдаемой динамики тремора, было выявлено, что в условиях статической нагрузки КА увеличивается в 3,4 раза и имеет область боль-

ших значений  $x$  и  $y$ . Так же, при статистическом сравнении  $S$  КА, было выявлено, что они в ряде случаев принадлежат к разным генеральным совокупностям.

2. Прослеживается динамика увеличения число пар совпадений выборок треморограмм в условиях статической нагрузки.

3. Расчет параметров КА в трехмерном фазовом пространстве дает более устойчивую статистическую картину КА.

### Литература

1. Анохин П.К. Кибернетика функциональных систем. М.: Медицина, 1998. 285 с.
2. Брагинский М.Я., Балтикова А.А., Козлова В.В., Майстренко Е.В. Исследование функциональных систем организма студентов Югры в условиях мышечной нагрузки методом фазового пространства // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 23–24.
3. Гавриленко Т.В., Балтикова А.А., Дегтярев Д.А., Еськов В.В., Пашнин А.С. Хаотическая динамика произвольных движений конечности человека в 4-мерном фазовом пространстве // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2012. №1. С. 85–93.
4. Добрынина И.Ю., Горбунов Д.В., Козлова В.В., Синенко Д.В., Филатова Д.Ю. Особенности кардиоинтервалов: хаос и стохастика в описании сложных биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №2. С. 19–26.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, №3. С. 5–6.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №3. С. 106–110.
7. Еськов В.М., Буров И.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Основы биоинформационного анализа динамики микрохаотического поведения биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №1. С. 15–18.
8. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Околосуточные ритмы показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста человека // Терапевт. 2012. №8. С. 36–43.
9. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Том 11. Системный синтез параметров функций организма жителей Югры на базе нейрокомпьютинга и теории хаоса-самоорганизации в биофизике сложных систем / Еськов В.М., Хадарцев А.А., Козлова В.В., Филатов М.А. [и др.]. Самара: Офорт, 2014. 192 с.
10. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова Д.Ю., Нехайчик С.В. Новый метод использования нейроэмуляторов в психофизиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, №3. С. 7–12.
11. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Филатова Д.Ю. Сравнительная характеристика возрастных изменений сердечно-сосудистой системы населения Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №3. С. 15–20.
12. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция хаотической динамики коллективных мод как способ описания поведения живых систем // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2016. №2.
13. Еськов В.М., Газя Г.В., Майстренко Е.В., Болтаев А.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на параметры сердечно-сосудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология и промышленность России. 2016. №1. С. 59–63.
14. Живогляд Р.Н., Хадарцева К.А., Живаева Н.В., Сорокина Л.С. Хаотическая динамика параметров нейровегетативной системы жителей Югры в норме и при патологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. №3. С. 17–24.
15. Карпин В.А., Башкатова Ю.В., Коваленко Л.В., Филатова Д.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы тренированных и нетренированных студентов с позиции стохастики и теории хаоса // Теория и практика физической культуры. 2015. №3. С. 83–85.
16. Козлова В.В., Голушков В.Н., Ведясова О.А., Майстренко Е.В. Измерение расстояний между центрами квазиаттракторов вектора состояния организма тренированных и нетренированных г.Самары и г.Сургута // Ученые заметки ТОГУ. 2010. Т. 1, №1. С. 27–30.
17. Козупица Г.С., Ватамова С.Н., Гараева Г.Р., Филатов М.А., Шумилов С.П. Теория хаоса-самоорганизации в описании функциональных систем организма человека // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, №2. С. 15–20.

18. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A. The foundations of athletes' training based on chaos theory and self-organization // Theory and Practice of Physical Culture. 2013. № 9. С. 23.

19. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №3-4. С. 5–9.

### References

1. Anokhin PK. Kibernetika funktsional'nykh sistem. Moscow: Meditsina, 1998. Russian.
2. Braginskiy MY, Baltikova AA, Kozlova VV, Maystrenko EV. Issledovanie funktsional'nykh sistem organizma studentov Yugry v usloviyakh myshechnoy nagruzki metodom fazovogo prostranstva. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2010;12:23-4. Russian.
3. Gavrilenko TV, Baltikova AA, Degtyarev DA, Es'kov VV, Pashnin AS. Khaoticheskaya dinamika neproizvol'nykh dvizheniy konechnosti cheloveka v 4-mernom fazovom prostranstve. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2012;1:85-93. Russian.
4. Dobrynina IY, Gorbunov DV, Kozlova VV, Sinenko DV, Filatova DY. Osobennosti kardiointervalov: khaos i stokhastika v opisani slozhnykh biosistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):19-26. Russian.
5. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Novye metody izucheniya intervalov ustoychivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkakh kompartmentno-klasternogo podkhoda. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(3):5-6. Russian.
6. Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DY. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhattraktornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kineziterapii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):106-10. Russian.
7. Es'kov VM, Burov IV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osnovy bioinformatsionnogo analiza dinamiki mikrokhaoicheskogo povedeniya biosistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):15-8. Russian.
8. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Okolosutochnye ritmy pokazately kardiorespiratornoy sistemy i biologicheskogo vozrasta cheloveka. Terapevt. 2012;8:36-43. Russian.
9. Es'kov VM, Khadartsev AA, Kozlova VV, Filatov MA, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Tom 11. Sistemnyy sintez parametrov funktsiy organizma zhitel'ey Yugry na baze neyrokomp'yutinga i teorii khaosa-samoorganizatsii v biofizike slozhnykh sistem. Samara: Ofort; 2014. Russian.
10. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova DY, Nekhaychik SV. Novyy metod ispol'zovaniya neyroemulyatorov v psikhofiziologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):7-12. Russian.
11. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Filatova DY. Sravnitel'naya kharakteristika vozrastnykh izmeneniy serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):15-20. Russian.
12. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh sistem. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3. Fizika. Astronomiya. 2016;2. Russian.
13. Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyaniye promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnososudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2016;1:59-63. Russian.
14. Zhivoglyad RN, Khadartseva KA, Zhivaeva NV, Sorokina LS. Khaoticheskaya dinamika parametrov neyrovegetativnoy sistemy zhitel'ey Yugry v norme i pri patologii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;3:17-24. Russian.
15. Karpin VA, Bashkatova YV, Kovalenko LV, Filatova DY. Sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy trenirovannykh i netrenirovannykh studentov s pozitsii stokhastiki i teorii khaosa. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2015;3:83-5. Russian.
16. Kozlova VV, Golushkov VN, Vedyasova OA, Maystrenko EV. Izmerenie rasstoyaniy mezhdru tsen-trami kvaziattraktorov vektora sostoyaniya organizma trenirovannykh i netrenirovannykh g.Samary i g.Surguta. Uchenye zametki TOGU. 2010;1(1):27-30. Russian.
17. Kozupitsa GS, Vatamova SN, Garaeva GR, Filatov MA, Shumilov SP. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisani funktsional'nykh sistem organizma cheloveka. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):15-20. Russian.
18. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA. The foundations of athletes' training based on chaos theory and self-organization. Theory and Practice of Physical Culture. 2013;9:23.
19. Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN. Sanogenez i sanogennnye reaktzii eritrona. Problemy meditsiny i obshchee predstavlenie o sanogenezе. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(3-4):5-9. Russian.

### Библиографическая ссылка:

Баженова А.Е., Шерстюк Е.С., Мирюгин А.А., Потетюрин Е.С. Метод многомерных фазовых пространств в оценке хаотической динамики тремора в условиях статических нагрузок // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-5.pdf> (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18603.



ПОДГОТОВКА ДАННЫХ ДЛЯ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА В МЕДИЦИНЕ И  
БИОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ АЛГЕБРАИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОНСТРУКТИВНОЙ ЛОГИКИ

К.Ю. КИТАНИНА\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*, О.В. ХРОМУШИН\*\*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ\*\*\*

\*Тулский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, Россия, 300028

\*\*Тулское отделение Академии медико-технических наук, а/я 1842, Тула, Россия, 300026

\*\*\*Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,  
ул. Добролюбова, 11, Москва, Россия, 127254

**Аннотация.** Алгебраическая модель конструктивной логики предназначена для построения многофакторной нелинейной логической математической модели и широко используется в аналитических исследованиях в медицине и биологии. Важным этапом ее построения является подготовка данных с выполнением следующих требований:

- Оптимальный выбор числа анализируемых факторов с учетом следующих особенностей: стремление исследователя задействовать как можно большее число факторов является типичной ошибкой; факторы должны быть независимыми; целесообразно выбирать только те факторы, которые отвечают целям исследований; способность алгоритма исключить отдельные факторы из результирующей математической модели, что наблюдается в основном тогда, когда массив исходных данных является достаточно полным; возможность использования как непрерывных, так и дискретных величин; чем меньше используется факторов, тем более компактная получается математическая модель, которую легче анализировать, выявляя особенности исследуемого процесса.

- Верификация данных, заключающаяся в выявлении и исправлении ошибок на этапе ввода информации в базу данных; использовании встроенных интеллектуальных средств, облегчающих процесс правильного кодирования медицинской информации; дополнительной верификации данных с использованием специальных приемов, например, метода аналитического тестирования записей в базе.

- Выбор цели исследования с учетом следующих особенностей: цель может быть представлена не только двумя дискретами (цель достигается или не достигается), но и большим их числом; чем больше дискретов, тем больше должен быть объем базы; возможность использования вычисляемого значения цели с применением различных критериев.

- Наличие необходимого числа записей для полноценного анализа, для чего необходимо обеспечить соответствия каждому целевому случаю (соответствующий достижению цели) не менее двух нецелевых случаев (соответствующий не достижению цели).

- Выбор варианта программного обеспечения адекватного имеющимся данным.

Выполнение изложенных требований позволит выполнить аналитические исследования с требуемой достоверностью.

**Ключевые слова:** подготовка данных, алгоритм, база данных, требования.

DATA PREPARATION FOR MULTIVARIANTE ANALYSIS IN MEDECINE AND BIOLOGY  
BY ALGEBRAIC MODEL OF CONSTRUCTIVE LOGIC

K.Yu. KITANINA\*, A.A. KHADARTSEV\*, O.V. KHROMUSHIN\*\*, A.G. LASTOVETS\*\*\*

\*Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300028

\*\*Tula branch of the Academy of Medical and Technical Sciences, p/o 1842, Tula, Russia, 300026

\*\*\*Central Research Institute for Health Care Organization and Informatization,  
Dobrolubov str., 11, Moscow, Russia, 127254

**Abstract.** An algebraic model of constructive logic is intended to build multivariate non-linear logical mathematical model and is widely used in analytical studies in medicine and biology. An important stage of its construction is the data preparation in accordance with the following requirements:

- The optimal choice of the analyzed factors with the following features: the pursuit of the researcher to involve the largest possible number of factors is a common mistake; factors must be independent; it is advisable to select only those factors that meet the research objectives; the ability of the algorithm to exclude certain factors from the resulting mathematical model, it is observed, when the array of data input is sufficiently complete; the ability to use both continuous variables and discrete; the mathematical model is a more compact, if less factors are used, this model is easier to analyze and identify the characteristics of the test process.

- Verification of the data is the identification and correction of errors at the stage of entering the information into the database; using the built-in intelligent tools that facilitate the process of correct coding of medical information; additional data verification by using special techniques, such as the analytical testing method in the database records.

- Selecting of objective study with the following features: the goal can be represented not only two discrete (the goal is achieved or not achieved), but also a large number of them; the more discrete, the amount of base should be larger; possibility to use calculated target value by using various criteria.

- Presence of the necessary number of entries for a full analysis, it is necessary to ensure compliance with each of the target case (corresponding to the goal) at least two cases of non-target (not corresponding to the goal).

- Choice of software options is adequate available data.

These requirements will allow to performing the analytical studies in accordance with the required reliability.

**Key words:** data preparation, algorithm, database, requirements.

*Алгебраическая модель конструктивной логики (АМКЛ)* создана в России в 1983 году [26]. Она предназначена для построения многофакторной нелинейной логической математической модели и широко используется в аналитических исследованиях в медицине и биологии [2, 3, 6, 8, 9, 14, 18, 21-25].

Важным этапом построения АМКЛ является подготовка данных [1, 10, 15, 19, 23]. Им во многом определяется качество аналитических исследований.

По мнению авторов и с учетом опыта и специфики использования АМКЛ в аналитических исследованиях необходимо выполнять пять требований.

**Первым** требованием является оптимальный выбор числа анализируемых факторов.

Чаще всего в практической работе встречается стремление исследователя задействовать как можно большее число факторов, что является типичной ошибкой медицинского работника. Необходимо выбирать только те факторы, которые характерны для решаемой задачи и ими в значительной степени определяется результат. Чем больше число факторов, тем больше нужно иметь данных и труднее анализировать построенную математическую модель. Небольшое число факторов упростит решаемую задачу построения математической модели, но может привести к построению довольно грубой (приближенной) модели. В связи с этим стоит задача оптимального выбора числа анализируемых факторов. При этом целесообразно выбирать только те факторы, которые отвечают целям исследований.

Выбранные факторы должны быть независимыми. Под этим понимается их физическая независимость. Нельзя выбирать фактор, который является составной частью другого анализируемого фактора. В ряде случаев, когда есть сомнения, можно вычислить коэффициент корреляции между факторами. Высокое значение коэффициента корреляции будет подсказывать исследователю о возможном неправильном выборе фактора.

Алгоритм АМКЛ способен исключить отдельные факторы из результирующей математической модели, что наблюдается в основном тогда, когда массив исходных данных является достаточно полным [2, 6, 9, 21-23, 26]. Однако, эту специфику АМКЛ не рекомендуется использовать на начальном этапе подготовки данных, поскольку для большого числа факторов исследователю придется использовать увеличенное число анализируемых случаев, что не всегда возможно в практической работе.

В выборе факторов нужно помнить, что для построения АМКЛ можно использовать как непрерывные, так и дискретные величины. Также важно иметь в виду что, чем меньше используется факторов, тем более компактная получается математическая модель. Такую модель легче анализировать, выявляя особенности исследуемого процесса [9, 12, 26].

**Вторым** требованием является верификация данных.

Одним из аспектов этого вопроса является выявление и исправление ошибок на этапе ввода информации в базу данных. Программисты не в достаточной степени знакомые в медицинскими аспектами поставленной задачи не предусматривают каких-либо средств, выявляющих и исправляющих ошибки пользователя.

Характерным примером такого подхода является ввод информации о смертности. Если не предусматривать автоматическое определение первоначальной причине смерти, то ошибок кодирования, как показывает многолетний опыт работы с регистром смертности, будет много [2, 12, 16, 17, 20-22]. Для реализации такой задачи требуется время, смежные знания, тесное сотрудничество с медицинскими работниками и по этой причине не всегда находит воплощение в создаваемых современных региональных информационных системах.

Другим аспектом верификации является использование средств дополнительной верификации данных с использованием специальных приемов, например, метода аналитического тестирования

записей в базе [1, 6, 11, 13, 15, 17, 19, 23]. Необходимость в этом появляется в тех случаях, когда, например, пользователь правильно кодирует случай, однако такой случай не может часто быть (в частности старость как первоначальная причина смерти). Возможны случаи использования кодов не предназначенных для кодирования смертности. В практике встречаются случаи неправильного ввода пола, что также можно выявлять за счет анализа фамилии, имени и отчества.

Верификация данных является трудоемким процессом, от которого в значительной степени зависит точность математической модели и достоверность результатов ее анализа.

**Третьим** требованием является выбор цели исследования.

Чаще всего в качестве цели выбирают один из факторов. Целевые значения должны быть представлены в дискретном виде. При этом цель может быть представлена не только двумя дискретами (цель достигается или не достигается), но и большим их числом. Надо также иметь ввиду, чем больше дискретов, тем больше должен быть объем базы [6].

Другим вариантом представления целевого значения является использование вычисляемого значения цели с применением различных критериев. Примером такого варианта является принцип обобщенной оценки показателей здравоохранения (модернизированный вариант) как для статистических данных, так и для конкретных случаев [3, 4]. Такое представление целевого значения заключается в превышении порогового значения функции разности фактического и нормативного значения фактора, выбранного в качестве цели.

Возможен также вариант представления целевого значения с учетом важности фактора (чем чаще встречается случай, тем он важнее), что можно использовать при сплошном наблюдении. Примером такого использования является работа по анализу смертности населения Тульской области [5].

Можно также использовать иные варианты, в том числе гибридные варианты.

**Четвертым** требованием является наличие необходимого числа записей для полноценного анализа.

Опыт работы в АМКЛ свидетельствует о необходимости иметь для каждого целевого случая (соответствующий достижению цели) не менее двух нецелевых случаев (соответствующий не достижению цели). С этой целью целесообразно делать предварительный анализ данных с подсчетом числа целевых и нецелевых случаев для каждого сочетания значений анализируемых факторов [6, 7, 9, 23]. Затем необходимо принять решение по допустимости отсутствия отдельных сочетаний значений анализируемых факторов находящихся в окружении предшествующих и последующих значений рассматриваемого фактора.

Примером отсутствия ряда сочетаний значений анализируемых факторов в медицине является наличие болезней, характерных только для мужчин и женщин. Наличие в базе как мужчин, так и женщин неизбежно приведет к отсутствию некоторых сочетанных значений анализируемых факторов, что является допустимым.

В ряде случаев у исследователя могут отсутствовать такие сочетания значений анализируемых факторов, которые могут быть. Если эти отсутствующие случаи будут находиться в окружении предшествующих и последующих значений рассматриваемого фактора, то алгоритм АМКЛ их поглотит (учет как реально имеющиеся в базе данных). Это обстоятельство необходимо учитывать при принятии решения о полноте базы данных.

**Пятым** требованием является выбор программного обеспечения адекватно имеющимся данным.

В выборе варианта АМКЛ необходимо руководствоваться следующими рекомендациями:

- при сплошном наблюдении классический и модернизируемые варианты будут давать очень близкие математические модели (по главным результирующим составляющим);
- при ограниченном объеме данных целесообразно использовать модернизированный вариант АМКЛ;
- в отдельных случаях при большой уверенности в степени верификации данных можно использовать классический вариант при ограниченном объеме данных.

**Вывод.** Выполнение изложенных требований позволит выполнить аналитические исследования с требуемой достоверностью.

### **Литература**

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Хромушин В.А. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.13, №1. С. 147–148.

2. Вайсман Д.Ш., Погорелова Э.И., Хромушин В.А. О создании автоматизированной комплексной системы сбора, обработки и анализа информации о рождаемости и смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т.8, №4. С. 80–81.

3. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Литвяк О.И., Овсянникова Е.Н. Разработка методики углубленного многофакторного анализа первичной инвалидности, с использованием усовершенствованной методики обобщенной оценки показателей здравоохранения и алгебраической модели конструктивной логики // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2012. №4. С. 40–45.
4. Китанина К.Ю., Хромушин В.А. Анализ инвалидности населения Тульской области // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2012. №1. Публикация 1-1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf> (дата обращения 19.01.2012).
5. Китанина К.Ю., Хромушин В.А., Федоров С.Ю., Хромушин О.В. Целевая направленность многофакторного анализа с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №3. Публикация 1-3. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5220.pdf> (дата обращения 18.08.2015). DOI:10.12737/13075.
6. Лебедев М.В., Аверьянова Д.А., Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г. Травматизм в дорожно-транспортных происшествиях: аналитические исследования с использованием алгебраической модели конструктивной логики. Учебное пособие. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 120 с.
7. Макишева Р.Т., Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Даильнев В.И. Возрастной анализ смертности населения Тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2014. №1. Публикация 7-9. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> (дата обращения 06.08.2014). DOI:10.12737/5613.
8. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Честнова Т.В. Обзор аналитических работ с использованием алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2011. №1. Публикация 3-2. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf> (дата обращения 16.08.2011).
9. Хромушин В.А., Ластовецкий А.Г., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Опыт выполнения аналитических расчетов с использованием алгебраической модели конструктивной логики в медицине и биологии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т.20, №4. С. 7–12.
10. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Совершенствование методики обобщенной оценки показателей здравоохранения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №1. С. 139–140.
11. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Анализ смертности населения. Методические рекомендации. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 20 с.
12. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Хромушин О.В., Федоров С.Ю. Совершенствование алгебраической модели конструктивной логики: монография. Тула: Изд-во ТулГУ, 2015. 101 с.
13. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. Публикация 7-6. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf> (дата обращения 06.08.2014). DOI:10.12737/5610.
14. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Жеребцова В.А., Честнова Т.В. Программа построения алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике, биологии и медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т.15, №3. С. 173–174.
15. Хромушин В.А., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М. Возможности дополнительного повышения достоверности данных по смертности населения // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т.12, №2. С. 95–96
16. Хромушин В.А., Махалкина В.В. Обобщенная оценка результирующей алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №3. С. 39–40.
17. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Кодирование множественных причин смерти. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. 60 с.
18. Хромушин В.А., Вайсман Д.Ш. Мониторинг смертности с международной сопоставимостью данных // В сборнике тезисов докладов научно-практической конференции «Современные инфокоммуникационные технологии в системе охраны здоровья». 2003. С. 122.
19. Хромушин В.А., Хадарцева К.А., Копырин И.М., Хромушин О.В. Метод аналитического тестирования в верификации данных медицинских регистров // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, №4. С. 252–253
20. Хромушин В.А., Паньшина М.В., Даильнев В.И., Китанина К.Ю., Хромушин О.В. Построение экспертной системы на основе алгебраической модели конструктивной логики на примере гестозов // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2013. №1. Публикация 1-1. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf> (дата обращения 05.12.2012).
21. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Бучель В.Ф., Хромушин О.В. Алгоритмы и анализ медицинских данных. Учебное пособие. Тула: Тульский полиграфист, 2010. 123 с.
22. Хромушин В.А., Черешнев А.В., Честнова Т.В. Информатизация здравоохранения. Учебное пособие. Тула: Изд-во ТулГУ, 2007. 207 с.

23. Хромушин В.А. Системный анализ и обработка информации медицинских регистров в регионах: Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. Тула: Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, 2006. 339 с.

24. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Жеребцова В.А., Честнова Т.В. Программа построения алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике, биологии и медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т.15, №3. С. 173–174.

25. Щеглов В.Н., Бучель В.Ф., Хромушин В.А. Логические модели структур заболеваний за 1986-1999 годы участников ликвидации аварии на ЧАЭС и/или мужчин, проживающих в пораженной зоне и имеющих злокачественные новообразования органов дыхания // Радиация и риск. 2002. №13. С. 57–59.

26. Щеглов В.Н. Алгебраические модели конструктивной логики для управления и оптимизации химико-технологических систем: Автореферат кандидата технических наук. Л.: Технологический институт им. Ленсовета, 1983. 20 с.

### References

1. Vaysman DS, Nikitin SV, Pogorelova EI, Sekrieru EM, Khromushin VA. Povyshenie dostovernosti kodirovaniya vneshnikh prichin smerti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):147-8. Russian.

2. Vaysman DS, Pogorelova EI, Khromushin VA. O sozdanii avtomatizirovannoy kompleksnoy sistemy sbora, obrabotki i analiza informatsii o rozhdaemosti i smertnosti v Tul'skoy oblasti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(4):80-1. Russian.

3. Kitanina KY, Khromushin VA, Litvyak OI, Ovsyannikova EN. Razrabotka metodiki uglublennogo mnogofaktornogo analiza pervichnoy invalidnosti, s ispol'zovaniem usovershenstvovannoy metodiki obobshchennoy otsenki pokazateley zdravookhraneniya i algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki // Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti. 2012;4:40-5. Russian.

4. Kitanina KY, Khromushin VA. Analiz invalidnosti naseleniya Tul'skoy oblasti // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2012 [cited 2012 Jan 19];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/3717.pdf>.

5. Kitanina KY, Khromushin VA, Fedorov SY, Khromushin OV. Tselevaya napravlennoost' mnogofaktornogo analiza s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Aug 18];3[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5220.pdf>. DOI:10.12737/13075.

6. Lebedev MV, Aver'yanova DA, Khromushin VA, Lastovetskiy AG. Travmatizm v dorozhno-transportnykh proissheshtviyakh: analiticheskie issledovaniya s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Uchebnoe posobie. Moscow: RIO TsNII OIZ, 2014. Russian.

7. Makisheva RT, Khadartsev AA, Khromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoy analiz smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti ot sakharnogo diabeta. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Aug 06];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>. DOI:10.12737/5613.

8. Khromushin VA, Khadartsev AA, Khromushin OV, Chestnova TV. Obzor analiticheskikh rabot s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2011 [cited 2011 Aug 16];1: [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/LitObz.pdf>.

9. Khromushin VA, Lastovetskiy AG, Dail'nev VI, Kitanina KY, Khromushin OV. Opyt vypolneniya analiticheskikh raschetov s ispol'zovaniem algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki v meditsine i biologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):7-12. Russian.

10. Khromushin VA, Chestnova TV, Kitanina KY, Khromushin OV. Sovershenstvovanie metodiki obobshchennoy otsenki pokazateley zdravookhraneniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):139-40. Russian.

11. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Analiz smertnosti naseleniya. Metodicheskie rekomendatsii. Tula: Izd-vo TulGU, 2012. Russian.

12. Khromushin VA, Kitanina KY, Khromushin OV, Fedorov SY. Sovershenstvovanie algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki: monografiya. Tula: Izd-vo TulGU, 2015. Russian.

13. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii mo-nitoringa smertnosti na regional'nom urovne. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014 [cited 2014 Aug 06];1[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.

14. Khromushin VA, Buchel' VF, Zherebtsova VA, Chestnova TV. Programma postroeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v biofizike, biologii i meditsine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(3):173-4. Russian.

15. Khromushin VA, Pogorelova EI, Sekrieru EM. Vozmozhnosti dopolnitel'nogo povysheniya dostovernosti dannykh po smertnosti naseleniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):95-6. Russian.
16. Khromushin VA, Makhalkina VV. Obobshchennaya otsenka rezul'tiruyushchey algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(3):39-40. Russian.
17. Khromushin VA, Kitanina KY, Dail'nev VI. Kodirovanie mnozhestvennykh prichin smerti. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2012. Russian.
18. Khromushin VA, Vaysman DS. Monitoring smertnosti s mezhdunarodnoy sopostavimost'yu dannykh. V sbornike tezisov dokladov nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennyye infokommunikatsionnyye tekhnologii v sisteme okhrany zdorov'ya». 2003:122. Russian.
19. Khromushin VA, Khadartseva KA, Kopyrin IM, Khromushin OV. Metod analiticheskogo testirovaniya v verifikatsii dannykh meditsinskikh registrov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):252-3. Russian.
20. Khromushin VA, Pan'shina MV, Dail'nev VI, Kitanina KY, Khromushin OV. Postroenie ekspertnoy sistemy na osnove algebraicheskoy modeli konstruktivnoy logiki na primere gestozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2012 Dec 05];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4171.pdf>.
21. Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel' VF, Khromushin OV. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh. Uchebnoe posobie. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2010. Russian.
22. Khromushin VA, Chereshev AV, Chestnova TV. Informatizatsiya zdavookhraneniya. Uchebnoe posobie. Tula: Izd-vo TulGU; 2007. Russian.
23. Khromushin VA. Sistemnyy analiz i obrabotka informatsii meditsinskikh registrov v regionakh [dissertation] Tula (Tula region): Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy; 2006. Russian.
24. Khromushin VA, Buchel' VF, Zherebtsova VA, Chestnova TV. Programma postroeniya algebraicheskikh modeley konstruktivnoy logiki v biofizike, biologii i meditsine. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(3):173-4. Russian.
25. Shcheglov VN, Buchel' VF, Khromushin VA. Logicheskie modeli struktur zabolevaniy za 1986-1999 gody uchastnikov likvidatsii avarii na ChAES i/ili muzhchin, prozhivayushchikh v porazhennoy zone i imeyushchikh zlokachestvennyye novoobrazovaniya organov dykhaniya. Radiatsiya i risk. 2002;13:57-9. Russian.
26. Shcheglov VN. Algebraicheskie modeli konstruktivnoy logiki dlya upravleniya i optimizatsii khimiko-tekhnologicheskikh system [dissertation]. Leningrad (Leningrad region): Tekhnologicheskii institut im. Lensovet; 1983. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Китанина К.Ю., Хадарцев А.А., Хромушин О.В., Ластовецкий А.Г. Подготовка данных для многофакторного анализа в медицине и биологии с помощью алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/1-6.pdf> (дата обращения: 16.03.2016). DOI: 10.12737/18601.

**ЗАВИСИМОСТЬ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
(ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ) ОТ РАЗЛИЧНОЙ ДАВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫМ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

А.А. ЕЛИПАШЕВ\*, В.О. НИКОЛЬСКИЙ\*\*, А.С. ШПРЫКОВ\*\*\*

\* ГБУЗ НО «Канавинский противотуберкулезный диспансер г. Н. Новгорода»  
Сормовский противотуберкулезный диспансер.

ул. Римского Корсакова, 15, г. Новгород, 603054, e-mail: andr\_doc@mail.ru

\*\* ГБУЗ НО «Нижегородский Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,

ул. Родионова, 198, г. Н. Новгород, 603093, e-mail: viktor32167@mail.ru

\*\*\* Нижегородская государственная медицинская академия.

пл. Минина и Пожарского 10/1, г. Н. Новгород, 603005 e-mail: olgachpr@mail.ru

**Аннотация.** Зависимость активности туберкулезного воспаления (по морфологическим данным) от различной давности заболевания у пациентов с ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом легких.

Цель настоящего исследования – определить зависимость активности туберкулезного воспаления от различной давности заболевания, лекарственной устойчивости.

Изучена морфологическая активность воспаления у 161 больного с лекарственной устойчивостью и 149 пациентов, у которых чувствительность сохранена. Морфологическая оценка активности специфических изменений при туберкулезе производилась в соответствии классификации, предложенной Ариэлем Б.М. в 1998 году. При морфологическом исследовании резекционного материала наибольшая активность специфического воспаления и её распространенность за пределы основного очага поражения выявлена, в группе больных ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом. Отмечено преобладание IV-V степени морфологической активности туберкулезного процесса у больных лекарственной устойчивостью в 3 раза над группой сравнения при давности заболевания свыше 1 года. У впервые выявленных пациентов при ограниченном лекарственно устойчивым туберкулезом легких определялось преобладание в 2 раза над пациентами с сохраненной чувствительностью распространенных активных специфических изменений (IV степень). Это происходило за счет увеличения числа исследуемых с кавернозными и фиброзно-кавернозными формами туберкулеза.

Таким образом, можно сделать вывод, что больных лекарственно устойчивым туберкулезом следует оперировать как можно раньше после адекватной специфической терапии и наличии признаков стабилизации процесса, так как полной стабилизации туберкулезного процесса по данным морфологического исследования операционного материала достигнуть в предоперационном периоде не удается и дальнейшая специфическая терапия становится бесперспективной вследствие нарастания лекарственной устойчивости, появления новых лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза.

**Ключевые слова:** ограниченный лекарственно устойчивый туберкулез легких, морфологическая активность туберкулезного воспаления, давность заболевания, экономные резекции легких, лекарственная устойчивость, морфологическое исследование резекционного материала.

ACTIVITIES OF TUBERCULAR INFLAMMATION (ON THE MORPHOLOGICAL DATA) WITH  
DIFFERENT DURATION IN THE PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY  
TUBERCULOSIS

A.A. ELIPASHEV\*, V.O. NIKOLSKY\*\*, A.S. SHPRYKOV\*\*\*

\* *Kanavinsky TB Dispensary of Nizhny Novgorod. Sormovsky TB Dispensary,  
Rimsky Korsakov str., 15, Nizhny Novgorod, 603054, e-mail: andr\_doc@mail.ru*

\*\* *Nizhegorodsky Regional Clinical TB Dispensary,  
Rodionov str., 198, Nizhny Novgorod, 603093, e-mail: viktor32167@mail.ru*

\*\*\* *Nizhegorodskaya State Medical Academy,  
Minin Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, e-mail: olgachpr@mail.ru*

**Abstract.** The purpose of this research was to determine the dependence of the tubercular inflammation activity of varying duration of the disease and drug resistance. Morphological activity of inflammation in 161 patients with drug-resistant and 149 patients with retaining its high sensitivity was studied. Morphological assessment of the activity of specific changes in tuberculosis was carried out according to the B.M. Ariel classification (1998). It was revealed at morphologic study of resection material that the greatest activity of specific inflammation and its prevalence outside the main lesion was in the group of patients limited with drug resistance tuberculosis. It was noted the prevalence of IV-V degree of morphological activity of tubercular process in the study group by 3 times over the control group with disease duration of more than 1 year. Predominance of wide-spread active specific changes (IV degree) was determined in 2 times for the first educed patients of basic group with drug-resistant above a control group. This is due to increasing the number of patients with cavernous and fibro-cavernous tuberculosis. Thus, it is necessary to operate patients with drug-resistant tuberculosis as soon as possible after adequate specific therapy and the presence of the signs of stabilization process, because as the full stabilization of tuberculosis process did not achieve according to the morphological study of surgical specimens in the preoperative period. Further specific therapy becomes futile due to the rise of drug resistance, the emergence of new drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

**Key words:** limited drug-resistant tuberculosis, morphological activity of tubercular inflammation, disease duration, economical resection of lung, drug resistance, morphological study of the cutting material.

В последние годы, возрастает количество *лекарственно устойчивых* (ЛУ) форм туберкулезного воспаления, и их активность при морфологическом исследовании резекционного материала [2-9]. В связи с этим актуальным становится вопрос об изучении степени активности туберкулезного воспаления и определения ее зависимости от различной давности заболевания при ЛУ туберкулезе.

**Цель исследования** – определить зависимость активности туберкулезного воспаления от различной давности заболевания, при ограниченном *лекарственно устойчивым туберкулезом легких* (ЛУТЛ).

**Материалы и методы исследования.** Был ретроспективно изучен операционный материал 310 больных, которым выполнены экономные резекции легких по поводу ограниченных форм туберкулеза с бактериовыделением. В исследование, проводимое открытым, нерандомизированным способом, включены большие ограниченными формами туберкулеза легких, которым выполнены экономные резекции легких ограниченной протяженности (типичные и атипичные до 3-х сегментов). Из них: *основную группу* (ОГ) составил 161 больной (51,9%) с ЛУ различной выраженности. В *контрольную группу* (КГ) включены 149 пациентов (48,1%), которым выполнены аналогичные виды резекции при туберкулезе с сохраненной чувствительностью. Критерии исключения: пациенты с протяженностью деструктивного процесса на момент операции свыше 3-х сегментов, экономные резекции сочетались с корригирующими операциями (торакопластикой, пересадкой диафрагмы и др.). Отмечалось преобладание в исследуемых группах мужчин (ОГ – 79,5±3,1%, КГ – 78,5±3,4%) и сопоставимость их по возрастному составу, клиническим формам (туберкулом, кавернозным, фиброзно-кавернозным формам) перед операцией. В 56,6% пациентов в ОГ и в 49,6% в КГ возраст колебался от 20 до 39 лет. Эта категория больных требует особого изучения, так как эти пациенты молодого трудоспособного возраста.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи комплекта математических программ *NCSS 2004/GESS 2006* с использованием непараметрических критериев. Для сравнения групп по количественным признакам использован критерий Стьюдента-Фишера. Различия показателей в группах считались достоверными при ( $p < 0,05$ ).

Морфологическая оценка активности специфических изменений при туберкулезе производилась в соответствии классификации, предложенной Ариэлем Б.М. в 1998 году [1]. По соотношению казеозно-некротических и фиброзных изменений и преобладанию клеток того или иного типа полученные результаты классифицировались по 5 степеням активности туберкулезного процесса: I – затихшие воспалительные изменения. II – ограниченные активные воспалительные изменения. III – распространенные ак-



тивные воспалительные изменения без прогрессирования. IV – распространенные активные воспалительные изменения с начинающим прогрессированием. V – наиболее острые прогрессирующие изменения. Результаты морфологического исследования резекционного материала представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Активность специфического воспаления по морфологическим данным**

Активность специфического воспаления	Число больных (абс.(%))	
	ОГ (n=161)	КГ (n=149)
I	2 (1,2%)	4 (2,7%)
II	21 (13%)*	54 (36,2%)
III	59 (36,7%)	61 (40,9%)
IV	56 (34,8%)*	27 (18,1%)
V	23 (14,3%)*	3 (2,1%)

Примечание: \* – достоверность различия с сравниваемой группой ( $p < 0,001$ )

Данные свидетельствуют о том, что в группе больных ЛУТЛ (ОГ) максимальная степень активности воспаления (IV-V степень) была в 2,5 раза чаще (49,1%), чем в КГ (20,2%), ( $p < 0,001$ ).

Давность заболевания с момента выявления до госпитализации отражена в рис.

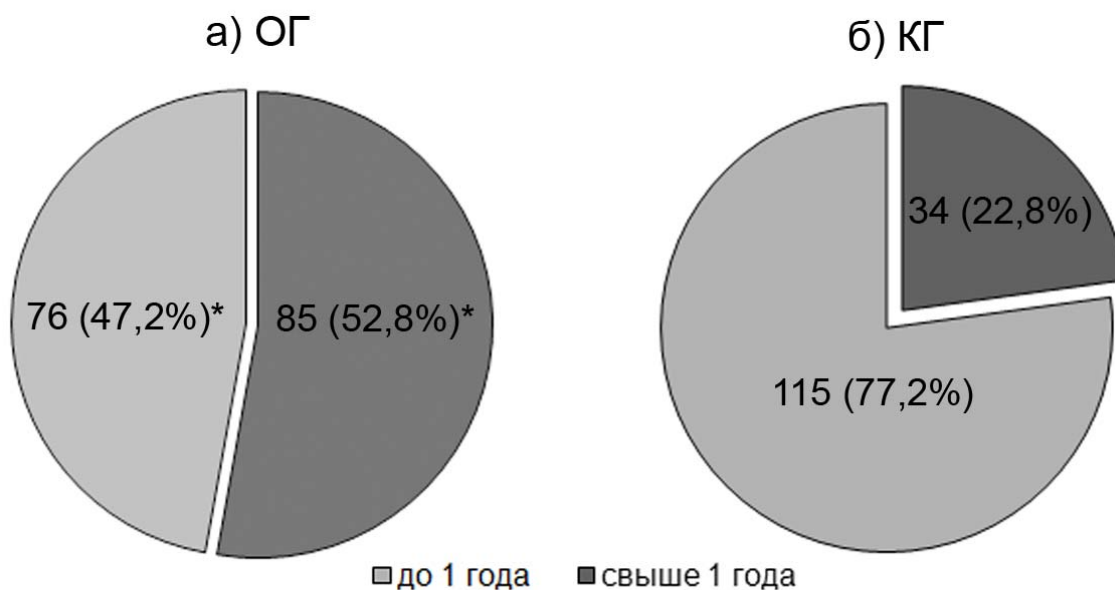


Рис. Давность заболевания с момента выявления до госпитализации  
 Примечание: \* –  $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой

Данные рис. свидетельствуют, что в ОГ больных с давностью заболевания более 1 года было более, чем в 2 раза больше по сравнению с КГ.

На момент операции из пациентов с давностью заболевания свыше 1 года состояли в ИБ группе диспансерного учета 32 чел. (37,6%), ПА – 53 (62,3%).

Макроскопическая характеристика деструктивных образований в удаленной легочной ткани представлена в табл. 2.

**Макроскопическая характеристика деструктивных образований**

Размеры	Группы больных абс.(%)	
	ОГ(n=161)	КГ(n=149)
<b>Туберкулема</b>		
До 2 см.	17 (18,9%)	15 (16,5%)
2-4 см.	56 (62,2%)	70 (76,9%)
4-6 см.	17 (18,9%)*	6 (6,6%)
<b>Всего</b>	<b>90</b>	<b>91</b>
<b>Кавернозная форма</b>		
До 2 см.	9 (27,3%)	16 (47%)
2-4 см.	23 (69,7%)	17 (50%)
4-6 см.	1 (3%)	1 (3%)
<b>Всего</b>	<b>33</b>	<b>34</b>
<b>Фиброзно-кавернозная</b>		
До 2 см.	10 (26,3%)	6 (25%)
2-4 см.	18 (47,4%)	15 (62,5%)
4-6 см.	10 (26,3%)	3 (12,5%)
<b>Всего</b>	<b>38</b>	<b>24</b>

Примечание: \* –  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой.

Из материалов табл.2 следует, что у исследуемых больных деструктивные формы почти в 50% случаев имели средние размеры, однако в ОГ наблюдалось большее количество крупных туберкулом и фиброзных каверн, чем в группе сравнения.

В табл. 3 представлена морфологическая активность специфического воспаления при различной давности заболевания.

Таблица 3

**Морфологическая активность специфического воспаления при различной давности заболевания**

Морфологическая активность воспаления	Давность заболевания			
	До 1 года		Свыше 1 года	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ
I	-	2 (1,7%)	2 (2,3%)	2 (5,9%)
II	10 ** (13,2%)	50 (43,5%)	11 (12,9%)	4 (11,8%)
III	27 (35,5%)	42 (36,5%)	32* (37,7%)	19 (55,9%)
IV	34** (44,7%)	21 (18,3%)	22 (25,9%)	6 (17,6%)
V	5 (6,6%)	-	18** (21,2%)	3 (8,8%)
<b>Всего (n=310)</b>	<b>76</b>	<b>115</b>	<b>85</b>	<b>34</b>

Достоверность различия с сравниваемой группой: \* – ( $p < 0,05$ ), \*\* –  $p < 0,001$

Материалы табл.3 свидетельствуют о преобладании IV-V степени морфологической активности туберкулезного процесса у больных ЛУТЛ в 3 раза над КГ при давности заболевания свыше 1 года ( $p < 0,05$ ). Также следует отметить у впервые выявленных пациентов ОГ преобладание распространенных активных специфических изменений (IV морфологическая группа) в 2 раза над группой сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.**

1. При морфологическом исследовании резекционного материала наибольшая активность специфического воспаления и её распространенность за пределы основного очага поражения определялась в основной группе за счет пациентов с хроническими кавернозными и фиброзно-кавернозными формами туберкулеза.
2. Почти в 50% случаев при макроскопическом исследовании резекционного материала удаленные деструктивные образования имели средние размеры, однако в группе больных с лекарственной устойчивостью наблюдалось большее количество крупных туберкулем и фиброзных каверн, чем в группе сравнения.
3. При давности заболевания свыше 1 года у больных ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом легких активность туберкулезного воспаления увеличивается по сравнению с пациентами, у которых чувствительность к антибиотикам сохранена.
4. Почти в 80% отмечено преобладание распространенных специфических изменений у впервые выявленных больных, оперированных по поводу ограниченного лекарственно устойчивого туберкулеза легких.
5. При ограниченном лекарственно устойчивом туберкулезе легких следует оперировать как можно раньше после адекватной специфической терапии и наличии признаков стабилизации процесса, так как полной стабилизации туберкулезного процесса (по данным морфологического исследования операционного материала) достигнуть в предоперационном периоде не удается. Дальнейшая специфическая терапия становится бесперспективной вследствие нарастания лекарственной устойчивости, появления новых лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза.
6. Применение экономных резекций (типичных и атипичных) должно быть морфологически обоснованным, так как распространенность специфических изменений при морфологическом исследовании резекционного материала намного выше, чем при визуальном и макроскопическом исследовании.

**Литература**

1. Ариэль Б.М., Ковальский Г.Б., Осташко О.М., Шаццлло О.И. Макро- и микроскопическая диагностика туберкулеза, его осложнений, исходов и причин смерти: пособие для врачей. Санкт-Петербург. 1998.
2. Блюм Н.М., Кириллов Ю.В., Елькин А.В., Ариэль Б.М. Патологическая анатомия лекарственно устойчивого туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. 2005. №2. С.38–40.
3. Винокуров В.И. Особенности морфологических проявлений туберкулеза легких в условиях Крайнего Севера // Бюллетень СО РАМН. 2010. №1. С. 83–37.
4. Ениленис И.И. Эффективность частичных резекций легких в комплексном лечении деструктивного туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2008.
5. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н., Зюзя Ю.Р., Бурцева С.А., Проходцев Д.Н. Особенности морфологии лекарственно-устойчивого туберкулеза. Сб. ст.: Туберкулез сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров. М.: БИНОМ, 2003. 66 с.
6. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Зюзя Ю.Р., Лепеха Л.Н., Гедымин Л.Е. [и др.] // Проблемы туберкулеза. 2006. №10. С.56–60.
7. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих множественно лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза./ Некрасов Е.В., Янова Г.В. [и др.] // Клиническая медицина. 2011. № 2. С.75–78.
8. Холодок О.А., Черемкин М.И. Морфологические аспекты активности туберкулем легкого // Бюл. физиол. и патол. 2013. №49. С.51–54.
9. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in children under 15 years / Llerena C., Fadul S.E., Garson M.C. [et al.]. Biomedica, 2010. 295 p.

**References**

1. Ariel' BM, Koval'skii GB, Ostashko OM, Shatsillo OI. Makro- i mikroskopicheskaya diagnostika tuberkuleza, ego oslozhnenii, iskhodov i prichin smerti: posobie dlya vrachei. Sankt-Peterburg. 1998. Russian.
2. Blyum NM, Kirillov YV, El'kin AV, Ariel' BM. Patologicheskaya anatomiya lekarstvenno ustoichivogo tuberkuleza legkikh. Problemy tuberkuleza. 2005;2:38-40. Russian.
3. Vinokurov VI. Osobennosti morfologicheskikh proyavlenii tuberkuleza legkikh v usloviyakh Krainego Severa. Byulleten' SO RAMN. 2010;1:83-37. Russian.

4. Enilenis II. Effektivnost' chastichnykh rezektsii legkikh v kompleksnom lechenii destruktivnogo tuberkuleza u bol'nykh s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu mikobakterii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2008. Russian.

5. Erokhin VV, Gedymin LE, Lepekha LN, Zyuzya YR, Burtseva SA, Prokhodtsev DN. Osobnosti morfologii lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza. Sb. st.: Tuberkulez segodnya. Materialy VII Rossiiskogo s"ezda ftiziatrov. Moscow: BINOM; 2003. Russian.

6. Zyuzya YR, Lepekha LN, Gedymin LE, et al. K voprosu o morfologicheskoi diagnostike lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza legkikh. Problemy tuberkuleza. 2006;10:56-60. Russian.

7. Nekrasov EV, Yanova GV, et al. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh tuberkulezom legkikh, vydelyayushchikh mnozhestvenno lekarstvenno-ustoichivye mikobakterii tuberkuleza. Klinicheskaya meditsina. 2011;2:75-8. Russian.

8. Kholodok OA., Cheremkin MI. Morfologicheskie aspekty aktivnosti tuberkulez legkogo. Byul. fiziol. i patol. 2013;49:51-4. Russian.

9. Llerena C, Fadul SE, Garson MC, et al. Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in children under 15 years. Biomedica; 2010.

---

**Библиографическая ссылка:**

Елипашев А.А, Никольский В.О., Шпрыков А.С. Зависимость активности туберкулезного воспаления (по морфологическим данным) от различной давности заболевания у пациентов с ограниченным лекарственно устойчивым туберкулезом легких // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-1.pdf> (дата обращения: 05.02.2016). DOI: 10.12737/18556.

## АДАПТИВНЫЙ СМЫСЛ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Р.Т. МАКИШЕВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** В обзоре собственных работ и литературных источников проведено обсуждение накопившихся фактов приспособительного значения инсулинорезистентности. Применение методов системного анализа позволило разработать гипотезу ограничения избыточного действия инсулина в виде функциональной системы, которая логично объясняет повышение тканевой резистентности к инсулину с позиции адаптации. Системообразующим фактором являются емкостные параметры цитозоля клетки. Влияние гиперинсулинемии на клетки с высокой чувствительностью к инсулину делает действие гормона избыточным, приводя к увеличению поступления питания и воды внутрь клетки. Чувствительность клеток детерминируется типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное действие инсулина приводит к набуханию и повреждению клеток жизненно важных тканей. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина, уменьшая чувствительность к инсулину разными способами. К ним относятся тканевая инсулинорезистентность, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона. На рецепторном уровне имеются иммунологические, генетические, биохимические механизмы и интернализация. Снижение чувствительности тканей может возникать после насыщения потребностей клеток в энергии и субстратах для синтеза. Инсулинорезистентность не может одновременно затронуть все клетки организма. Приводится критика методов диагностики инсулинорезистентности. Факты о распространенности инсулинорезистентности в различной патологии указывают на адаптивное значение инсулинорезистентности не только для патологии углеводного обмена, но и для обмена веществ в организме в целом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, чувствительность к инсулину, инсулинорезистентность, адаптация.

## THE ADAPTIVE MEANING OF INSULIN RESISTANCE

R.T. MAKISHEVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128 Tula, Russia 300028*

**Abstract.** In the overview of author's own works and of the literature discussed the accumulated facts of the adaptive significance of insulin resistance. Application of system analysis methods has allowed developing the hypothesis of limiting excessive action of insulin in the form of a functional system that logically explains the increase of tissue insulin resistance from a position of adaptation. System-forming factor is the capacitive parameters of the cytoplasm of the cell. The effect of hyperinsulinemia on cells with high sensitivity to insulin makes the action of the hormone excess resulting in an increase in income of water and food inside cells. The sensitivity of the cells determined the type of tissue; its functional activity; its share in the total integrated activity of the organism; the functional capacity reserve and the degree deficit of energy and plastic substrates. Excess insulin leads to swelling and damage to the cells of vital tissues. The status of homeostasis to starts mechanisms for limit excessive action of insulin, decreasing insulin sensitivity in a variety of ways. These include insulin resistance of tissue, decreased sensitivity to stimulants and inhibition of hormone secretion. At receptor level, there are immunological, genetic, biochemical mechanisms, and internalization. Decreased tissue sensitivity may occur after saturation of the needs of cells for energy and substrates for the synthesis. Insulin resistance no may affect all body cells. In article provides a critique of methods for diagnosis of insulin resistance. Facts about the prevalence of insulin resistance in various pathologies indicate adaptive significance of insulin resistance not only to the pathology of carbohydrate metabolism, but also metabolism in the body as a whole.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insulin sensitivity, insulin resistance, adaptation.

*Незабвенной памяти учителя  
д.м.н. Амангельды Абилкасимовича Абилкасимова  
посвящается*

В марте 2015 года *C. J. Nolan* с соавторами выпустили работу, в которой подвергнута сомнению догма о том, что *инсулинорезистентность (ИР)* в первую очередь вредна для организма и с ней необходимо вести непримиримую борьбу любой ценой. Авторы признают, что ИР является физиологическим механизмом, который защищает критические ткани сердечно-сосудистой системы от индуцированной питательными веществами травмы. Этим они объясняют высокую степень риска подгруппы пациентов, набирающих вес, на фоне интенсификации сахароснижающей терапии. Утверждается, что стремление снизить плазменные уровни глюкозы, особенно при интенсивной инсулинотерапии, возможно, вредны. В качестве аргументации формулируется следующее: снижение гликемии, которое происходит за счет преодоления ИР, поставляет еще больше питательных веществ в уже перегруженные ткани, что может парадоксально усилить метаболические повреждения в критических тканях. Вводится понятие «инсулин-индуцированной метаболический стресс» у тучных пациентов с *сахарным диабетом 2 типа (СД2)* с различным уровнем метаболического контроля позволяет правдоподобно объяснить негативные результаты крупных клинических испытаний СД2 [28].

Вопросам адаптации организма к избыточному действию инсулина была посвящена большая часть наших научных исследований с 1994 года. Применение методов системного анализа позволило разработать гипотезу ограничения избыточного действия инсулина в виде функциональной системы [12], которая включала повышение тканевой резистентности к инсулину [10]. Диабетогенная стратегия успешнее обеспечивает приспособление и выживание организма [6]. СД развивается при длительном существовании гиперинсулинемии. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина. К ним относятся тканевая ИР, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона [7]. Со временем накапливались экспериментальные и клинические сведения, подтвердившие, выдвинутую нами гипотезу. Они были изложены в статье «Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности» [9] и монографии «Физиология сахарного диабета» [11].

Системообразующим фактором функциональной системы ограничения избыточного действия инсулина являются емкостные параметры цитозоля клетки. Увеличение объема клеток — один из наиболее ранних признаков ее повреждения [15]. Клеточная гидратация быстро меняется под воздействием гормонов, питательных веществ и окислительного стресса. Такие краткосрочные модуляции клеточного объема в пределах узкого диапазона действуют как мощный сигнал, который изменяет клеточный метаболизм и экспрессию генов. Набухание и сморщивание клеток приводят к противоположным паттернам клеточных метаболических функций. Гормоны и аминокислоты могут инициировать клеточные структуры путем изменения объема клетки. Изменения клеточной гидратации является важным механизмом регуляции обменных процессов в качестве вторичного или третичного сигнала, связывающих функцию клеток с гормональными и экологическими изменениями [25].

Влияние инсулина на набухание клеток печени, изменяя процессы проникновения и выхода из них электролитов, экспериментально показано [29]. Инсулин индуцирует накопление внутриклеточных ионов  $K^+$  и  $Na^+$ , которое является результатом согласованной активации обмена  $Na^+/H^+$ , симпорта (сочетанного транспорта двух различных молекул или ионов через мембрану в одном направлении в общем несущем механизме)  $Na^+/K^+/2Cl^-$ , и  $Na^+/K^+(+)-ATP$ азы. Инсулин-индуцированный клеточный отек имеет решающее значение для стимуляции синтеза белка и гликогена в печени, а также ингибирования аутофагического протеолиза. Роль клеточного отека рассматривается в качестве триггера сигнальной трансдукции инсулина. Клеточное обезвоживание ухудшает сигнализацию инсулина и может быть основной причиной инсулиновой резистентности, которая развивается в условиях системной гиперосмолярности, пищевой депривации, уремии, оксидативного стресса, и несбалансированной продукции контринсулярных гормонов [30]. Изменение гидратации влияет на клеточные функции на нескольких уровнях (например, транскрипцию, синтез белков, в том числе фосфатсодержащих, и метаболизм)[30]. Описанные факты убедительно подтверждают признаки повреждения тканей при СД и необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения.

В широком смысле слова под ИР понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина [5]. Подтверждена генетическая детерминированность ИР — у больных СД2 выявлены точечные мутации в гене субстрата РИ-1 [20]. Мутации РИ подразделяют на V классов: приводящие к снижению скорости биосинтеза РИ; ухудшающие внутриклеточный транспорт и посттрансляционный процессинг; приводящие к дефектам связывания инсулина; сопровождающиеся снижением рецепторной активности тирозинкиназы; ускоряющие деградацию РИ [11].

Выделяют иммунологическую форму ИР — у пациентов СД2 с большой длительностью заболевания и длительной инсулинотерапией выявляют аутоантитела к экзогенному инсулину, а у больных с впервые выявленным диабетом антитела вырабатываются к собственному инсулину [16]. В ходе иссле-

дования *United Kingdom Prospective Diabetes Study* у больных с типичной клиникой СД2 антитела к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) были выявлены у 6% обследуемых, к маркеру аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы – *декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD)* у 10%. Наличие аутоантител ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов (в возрасте 25-34 года 21% имели антитела к ICA и 34% к GAD, в то время как в возрасте 55-65 лет только 4% к ICA и 7% к GAD) и с клиническими признаками, характерными для СД1 (более низкий индекс массы тела, более молодой возраст в дебюте заболевания, сниженная функция  $\beta$ -клеток)[33]. Сообщалось о корреляции между появлением антител к инсулину и антител к островковым клеткам [1]. После разрушения  $\beta$ -клеток и элиминации аутоантигенов из организма исчезают и антитела [18]. Трехмесячная инсулинотерапия у детей с впервые выявленным нелеченым СД1, приводящая к восстановлению содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, не вызывает нормализации выявленных изменений показателей T- и B-клеточного иммунитета [2].

Подавление синтеза инсулина при СД1 типа являются главным механизмом, на наш взгляд, потому, что развитие механизмов ИР у молодых пациентов противоречат основной стратегии организма, направленной на размножение и рост клеток. При СД 1 типа временная ИР может наблюдаться при декомпенсации СД, кетоацидозе, инфекционных заболеваниях, а также после перенесенной гипогликемии. Достаточно продолжительная (на протяжении нескольких лет) ИР наблюдается в основном у больных пубертатного возраста. Одна из основных причин повышения потребности в инсулине при этом – увеличение секреции контринсулярных гормонов в период полового созревания и, в первую очередь, СТГ. Это является отражением физиологической ИР периода полового созревания, выражающейся в повышении уровня ИРИ и С-пептида в крови здоровых подростков [31].

Регуляция ИР окружающей концентрацией инсулина известна давно [19]: в условиях гиперинсулинемии (например, при ожирении) число ИР уменьшается («снижающая регуляция»), тогда как при гипоинсулинемии (например, при голодании) оно увеличивается. К механизмам тканевой ИР относятся [11]: отрицательная кооперативность связывания ИР с инсулином, сопровождающаяся снижением сродства ИР к гормону в 10 раз, увеличением скорости диссоциации комплекса рецептор-гормон, снижением размеров растворимого ИР; усиление гликолиза ИР в аппарате Гольджи; уменьшение числа ИР вследствие интернализации; уменьшение продолжительности жизни ИР; нарушения синтеза ИР уменьшение сродства ИР; образование антител ИР [27]. Обнаружены молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина: снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – *GLUT4* в мышечной ткани [3].

Повышенная концентрация инсулина может сама дополнительно ослаблять клеточную реакцию на инсулин. При исследовании последствий воздействия избытка инсулина на деятельность ИР хронически обработка клеток инсулином показывала снижение уровня аутофосфорилирования тирозина и серина ИР ниже того, который наблюдается после кратковременного воздействия инсулином. Реакция уменьшения ИР происходит с их интернализацией с поверхности мембраны клетки внутрь как после краткосрочной, так и при долгосрочной инкубации с инсулином [23].

В условиях высокого содержания инсулина в плазме, при ожирении или акромегалии, число ИР снижается, и чувствительность тканей-мишеней к инсулину уменьшается. Такая «снижающая» регуляция обусловлена потерей рецепторов в результате их интернализации, т.е. процесса проникновения инсулин-рецепторных комплексов в клетку путем эндоцитоза с помощью покрытых клатрином пузырьков. Интернализация служит средством регуляции количества рецепторов. «Снижающая» регуляция объясняет отчасти ИР при ожирении и СД2.

Введение крысам глюкозы (300 мг) вызывало пятикратное увеличение уровня инсулина в плазме и последующее уменьшение его связывания с плазматическими мембранами печени на 20-25%, но повышение его связывания с мембранами комплекса Гольджи на 50-70%. Эти изменения были максимальны через 5-15 минут и полностью исчезали через 1 час. Они были обусловлены увеличением числа ИР во фракции комплекса Гольджи и снижением их числа в плазматических мембранах. Повышение концентрации инсулина в крови приводит к быстрой и обратимой транслокации ИР с поверхности клетки внутрь гепатоцитов без изменения их общего числа [26].

Чаще всего при характеристике ИР имеется в виду ИР печеночной, мышечной и жировой ткани. ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и её утилизация в мышечных клетках. ИР мышечной ткани связана и с малоактивностью. По физиологическим законам неактивный орган хуже кровоснабжается, поступление веществ в этот регион снижается, Количество ИР повысится на поверхности лишь после израсходования лимита питательных веществ в физической работе. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилипидическому действию инсулина, приводящему к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и глюконеогенеза из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина, в результате чего глюкоза из печени поступает в кровотоки. Таким образом, ИР печени связана с направлением трансмембранного переноса в сторону

продукции извне наружу клетки. Запасание глюкозы в гликоген не может происходить одновременно с его мобилизацией. Имеет значение работа инсулинового сигнала, когда вместо глюкозы запасаются жирные кислоты – жировая инфильтрация клеток печени. *Stumvoll M.* (1999) показал различия в степени чувствительности перечисленных тканей: минимальную степень ИР и у здоровых и при СД2 проявляет мышечная ткань, промежуточную – печеночная, а максимальную – жировая. У здоровых для подавления липолиза в жировой ткани на 50% требуется не больше 10 мкЕД/мл, для 50% подавления продукции глюкозы печенью необходимо уже около 30 мкЕД/мл, а для увеличения на 50% захвата глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо увеличить до 100 мкЕД/мл. При сахарном диабете 2 типа эта пропорция сохраняется на более высоких дозах инсулина соответственно 30, 50 и 120 мкЕД/мл. ИР развивается раньше в печени и скелетных мышцах, тогда как жировая ткань какое-то время остается чувствительной к инсулину [17]. Именно этим объясняется прибавка веса у пациентов с хронической передозировкой инсулина и секретагогов.

Если ИР – снижение чувствительности тканей к действию инсулина является защитным, следовательно, опасность заключается в высокой чувствительности клеток. Восприимчивость клеток индивидуальна и определяется на уровне рецепторов, прежде всего их численностью, кластеризацией и сродством. Эти свойства детерминируются следующими факторами: 1) типом ткани; 2) её функциональной активностью; 3) интегрированной долей в общей активности организма; 4) емкостью функционального резерва; 5) степенью энергетической и пластической «задолженности». Более общими являются многообразные генетические и приобретенные факторы, в том числе, весь спектр реактивности, подвижности и выносливости, лежащие в основе личностного темперамента. Полагаем, что причина повреждения клеток при СД связана с избыточным поступлением субстратов внутрь клетки при воздействии гиперинсулинемии на клетки повышенной чувствительностью к инсулину, т.е. увеличенным количеством РИ на поверхности клеточной мембраны, что означает повышенную потребность в пластических и энергетических субстратах. Такая ситуация возможна, например, при гиперинсулинемии на фоне стресса [11]. Описано возникновение гиперинсулинемии и следующей за ней ИР при ожоговой травме, длительном воздействии гипокинезии, при краш-синдроме, инфаркте миокарда, постренимационном периоде, при длительном курении, пищевом рационе с высоким содержанием жира. Снижение чувствительности тканей может происходить и после насыщения клеток, нуждающихся в восполнении энергии и субстратов для синтеза. Предположить, что такой процесс может затронуть все клетки организма, было бы неправильным, потому что в единицу времени в организме активизируется только часть клеток. При интегративной реакции на стресс происходит магистрализация микроциркуляторного кровообращения и выключение периферических капилляров из интенсивного метаболизма [14]. По-видимому, именно так нужно понимать избирательность, селективность ИР, на которую указывали С. Nolan J. и соавторы [28]. Повышение глюкозы в условиях стресса также не может отражать ИР, поскольку диктуется системным энергетическим запросом.

Понятие чувствительности к инсулину до сих пор не имеет четкой нормы, значение ниже которой рассматривалось бы как ИР. Однако известно, что при наиболее низких показателях значительно чаще наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня липидов, повышение АД и нарушения в свертывающей системе крови по сравнению с остальной популяцией [5]. При измерении чувствительности к инсулину у здоровых людей показатели колеблются в широких пределах. Такие же колебания наблюдаются и у больных с нарушением толерантности к глюкозе. В отношении диагностики ИР существует ряд трудностей выбора оптимальной методики. Было разработано множество методик для оценки ИР. На современном этапе наибольшее внимание уделяется следующим методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемическому эугликемическому клэмпу и структурным математическим моделям на основе внутривенного (минимальная модель, *FSIGTT*) и перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) или определения содержания глюкозы и инсулина в крови натощак (с вычислением целого ряда индексов, в том числе (*HOMA*, *QUICKI*)). В больших эпидемиологических исследованиях применяются также укороченные варианты внутривенного теста на толерантность к глюкозе и ПТТГ с использованием принципов минимальной модели: *FSIGTT*, *OSIG* [5].

Эугликемический тест не может объективно оценивать наличие ИР, при его использовании ИР встречается более чем в 25% у практически здоровых лиц без ожирения, степень выраженности которой сопоставима с ИР, наблюдаемой у больных СД2. Минимальная модель при СД имеют серьезные ограничения к его применению. Из-за ослабления стимулированной секреции инсулина в ответ на введение глюкозы, исходной гипергликемии и резкого снижения чувствительности к инсулину часто индексы минимальной модели близки к нулю. Кроме того, отмечается большая, чем при использовании клэмп, вариабельность результатов. Значения нормы индекса *HOMA* для детского возраста зависят от пола и возраста. Эти индексы, однако, не могут провести различия между гепатической и периферической ИР. Метод широко применяется в клинической практике, однако вследствие высокой вариабельности данных не рекомендуется для использования с целью обычного скрининга. Математический индекс *QUICKI*, основанные на определении уровня глюкозы и инсулина плазмы натощак или в ходе ПТТГ, позволяют различать только крайние значения чувствительности периферических тканей к инсулину, плохо отражая уме-



ренное снижение скорости утилизации глюкозы тканями. Индивидуальный разброс данных является достаточно большим. Таким образом, возможность использования математических моделей для констатации ИР у конкретного пациента сомнительна, они подходят для оценки динамики чувствительности к инсулину [5]. Возможными биологическими маркерами ИР считают *YKL-40*,  $\alpha$ -оксибутират, растворимые *CD36*, лептин, резистин, интерлейкин-18, ретинол-связывающий протеин-4, чемерин [32]. С использованием любой из этих технологий, существует большое разнообразие в чувствительности к инсулину у здоровых испытуемых, показатели которых могут совпадать с показателями больных СД. Следовательно, на основании измерения ИР, весьма сложно провести различия между обследуемыми больными с СД и без такового. С другой стороны этот факт подтверждает физиологичность ИР как реакции организма. Обратимость ее демонстрируется в случаях «нормальной или сохраненной» чувствительности к инсулину, которая выявляется у определенной части больных, как правило, при нормальной или даже сниженной массе тела. Недавние исследования и эксперименты выявили не связанные с ожирением происхождение ИР и СД2. Замечено, что пациенты, перенесшие некоторые виды бариатрической хирургии, проявляют повышенную чувствительность к инсулину и даже ремиссию СД2 [21].

Для объяснения генетической предрасположенности к ИР *J. Neel* в 1962 году выдвинул теорию «бережливый генотипа» [11], согласно которой организм человека в период благополучия и достатка в питании накапливает жиры и углеводы, а в период дефицита пищи сохраняет нормогликемию и более экономно расходует энергию за счет снижения уровня утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконеогенеза и липогенеза. Данный механизм позволяет человеку выживать в периоды голода и поддерживать организм в состоянии между здоровьем и болезнью в течение определенного времени. В процессе филогенеза эта особенность метаболизма привела к значительной распространенности ИР в обществе: она выявляется у каждого четвертого практически здорового человека.

ИР – исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем [в 3]. Многие физиологические состояния предрасполагают к ИР: пожилой возраст, беременность, ночной сон, гиподинамия, пубертатный период, ожирение, инфекция, стресс, голодание, уремия, цирроз печени, кетоацидоз, антитела, блокирующие рецепторы инсулина, эндокринные заболевания (синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома, глюкагонома, тиреотоксикоз, гипотиреоз) [24]. Суточные, сезонные, возрастные, связанные с беременностью, болезнями, колебания потребления пищи и расхода энергии требуют гомеостатической универсальности, в том числе способности изменять чувствительность к инсулину, что позволяет межтканевой мембране оптимизировать переменный приток питательных веществ. Например, в ответ на их краткосрочный избыток, скелетная и сердечная мышцы становятся временно инсулинрезистентными, физиологическая адаптация способствует перенаправлению избытка питательных веществ в жировую ткань для хранения [28]. Методом НОМА было выявлено, что ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений; у 58% лиц с артериальной гипертонией; у 63% лиц с гиперурикемией; у 84% лиц с гипертриглицеридемией; у 88% лиц с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [22].

Обнаружили зависимость индекса резистентности к инсулину у здоровых женщин от фазы менструального цикла, показано его снижение в фолликулярную фазу, коррелирующее со снижением уровня прогестерона в физиологии. У больных бронхиальной астмой в 58,7% диагностируется состояние ИР в условиях тканевой гипоксии, изменения *pH* и кислотно-основного равновесия на фоне базисного лечения глюкокортикоидами и симпатомиметиками — снижается связывание инсулина с РИ за счет снижения как сродства РИ к инсулину, так и уменьшения их числа [4]. Факты о распространенности ИР в различной патологии указывают на адаптивное значение ИР не только для патологии углеводного обмена, но и для обмена веществ в организме в целом.

Таким образом, накоплено огромное число фактов, позволяющих утверждать, что организм нуждается и способен защищаться от избыточного действия инсулина. Но соединение их в систему так и не произошло, либо сдерживается инсулиновым лобби.

#### Литература

1.  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Москва, 2009. 156 с.
2. Зак К.П., Грузов М.А., Афанасьева В.В., Малиновская Т.Н., Попова В.В., Куликовская А.В., Семионова Т.А., Захарченко Т.Ф. Ультраструктура и функция лимфоцитов крови у детей с впервые выявленным нелеченым сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2005. №5. С. 8.
3. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 12–16.
4. Ливерко И.В., Убайдуллаев А.М. Инсулинорезистентность и причины ее формирования у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2005. № 1. С. 62–65.

5. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // Ожирение и метаболизм. 2009. №2. С. 19–23.
6. Макишева Р.Т. Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // International journal on immunoreabilitotin. 1997. №4. Р. 390.
7. Макишева Р.Т. Избыточное действие инсулина – главная причина развития сахарного диабета // International journal on immunoreabilitotin. 1999. №12. Р. 423.
8. Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий. [электронное издание]. 2015. № 2. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения 17.04.15). DOI:10.12737/10812.
9. Макишева Р.Т. Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности // Астана медициналык журналы. 2007. №3(39). С. 137–139.
10. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации // Автореферат диссертации канд. мед. наук. Москва, 1997.
11. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева (Астана), 2007. С. 128.
12. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулинемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
13. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005. Т. 11, №2. С. 27–31.
14. Патология: учебник в 2-х томах. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова. 2010. 1024 с.
15. Патофизиология: учебник: в 2-х томах.. под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. Том 1, 848 с.
16. Питерс-Хармел Э., Магур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. М.: Практика, 2008. 496 с.
17. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // Сахарный диабет. 2014. №2. С. 29–40.
18. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8 // Сахарный диабет. 2011. №2. С. 18–22.
19. Эндокринология и метаболизм. В 2-х томах. Под редакцией Ф. Фелига, Дж.Б. Бакстера, Ф.У. Бродуса, Л.А. Фромена. Перевод с английского. М.: Медицина, 1985. 517 с.
20. Barsh G. S., Farooqi I. S., O’Rahilly S. et al. Genetics of body-weight regulation // Nature. 2000. №404. P. 644–651.
21. Bikman B.T., Zheng D., Pories W.J., Chapman W., Pender J.R., Bowden R.C., Reed M.A., Cortright R.N., Tapscott E.B., Houmard J.A., Tanner C.J., Lee J., Dohm G.L. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery // J Clin Endocrinol Metab. 2008. №93(12). P.4656–4663. DOI: 10.1210/jc.2008-1030.
22. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // Diabetes (Impact Factor: 8.1). 1998. №47(10). P. 1643-1649. DOI: 10.2337/diabetes.47.10.1643.
23. Catalano K.J., Maddux B.A., Szary J., Youngren J.F., Goldfine I.D., Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain // PLoS One. 2014. №26(9). P. e108693. DOI: 10.1371/journal.pone.010 86 93.
24. Manual of Endocrinology and Metabolism / Gefner M.E., [et al] ed. by Lavin N. 2-nd. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994. 714 p.
25. Häussinger D., Lang F., Gerok W. Regulation of cell function by the cellular hydration state // Am J Physiol. 1994. №267(3). P.43–55.
26. Lopez S., Desbuquois B. Changes in the subcellular distribution of insulin receptors in rat liver induced by acute endogenous hyperinsulinemia // Endocrinology. 1983. Vol.113. P. 783–789.
27. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset diabetes / Maron R., Elias D., deJong H., [et al.] // Nature. 1984. 303. P.817–819.
28. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // Diabetes. 2015 Vol. 64. №3. P. 673–686. DOI: 10.2337/db14-0694 Diabetes.
29. Schliess F., Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling // Cellular Physiol & Biochem. 2000. №10. P. 403–408.
30. Schliess F., Häussinger D. Cell volume and insulin signaling // Int Rev Cytol. 2003. №225. P. 187–228.
31. Stapor N., Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2015. №31(3). P. 107–115. DOI: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
32. Syed Ikmal S.I., Zaman Huri H., Vethakkan S.R., Wan Ahmad W.A. Potential biomarkers of insulin

resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease // *Int J Endocrinol.* 2013. №698567. doi: 10.1155/2013/698567.

33. Turner R., Stratton I., Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet.* 1997. V. 350. P. 1288–1293.

#### References

1.  $\beta$ -клетка: секретсија инсулина в норме и патологии. Moscow, 2009. Russian.
2. Zak KP, Gruzov MA, Afanas'eva VV, Malinovskaya TN, Popova VV, Kulikovskaya AV, Semionova TA, Zakharchenko TF. Ul'trastruktura i funktsiya limfotsitov krovi u detey s vpervye vyyavlyennym nelechenym sakharnym diabetom 1-go tipa. *Problemy endokrinologii.* 2005;5:8. Russian.
3. Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveshchenskaya OP. Insulinorezistentnost' i faktory, ee opredelyayushchie. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;5:12-6. Russian.
4. Liverko IV, Ubaydullaev AM. Insulinorezistentnost' i prichiny ee formirovaniya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy. *Pul'monologiya.* 2005;1:62-5. Russian.
5. Mayorov AY, Urbanova K A, Galstyan G R. Metody kolichestvennoy otsenki insulinorezistentnosti. *Ozhirenie i metabolizm.* 2009;2:19-23. Russian.
6. Makisheva RT, Abilkasimov AA. Sakharnyy diabet – bolezni' adaptatsii k giperinsuliniz-mu. *International journal on immunoreabilitotin.* 1997;4:390. Russian.
7. Makisheva RT. Izbytochnoe deystvie insulina – glavnyaya prichina razvitiya sakharnogo diabeta. *International journal on immunoreabilitotin.* 1999;12:423. Russian.
8. Makisheva RT. Insulin i kletchnaya smert'. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
9. Makisheva RT. Prispособitel'noe znachenie mekhanizmov insulinorezistentnosti. *Astana meditsinalykh zhurnaly.* 2007;3(39):137-9. Russian.
10. Makisheva RT. Prispособitel'noe povedenie belykh kryis s ekzogennoy giperinsulinemiyey na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii. *Avtoreferat dissertatsii kand. med. nauk.* Moscow, 1997. Russian.
11. Makisheva RT. Fiziologiya sakharnogo diabeta. *Monografiya.* Izdatel'stvo: Evraziyskiy natsional'nyy universitet im. L.N. Gumileva. Astana, 2007:128. Russian.
12. Makisheva RT. Formirovanie zashchitno-prispособitel'nykh sistem pri giperinsulinemii. *Materialy 1-y mezhduнародnoy konferentsii «Valeologicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya bolezni».* Astana, 1998: 270-1. Russian.
13. Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. Androgeny i insulinorezistentnost' (obzor literatury). *Problemy reproduktivnoy meditsiny.* 2005;11(2):27-31. Russian.
14. *Patologiya: uchebnik v 2-kh tomakh.* Pod red. MA Pal'tseva, VS Paukova. 2010. Russian.
15. *Patofiziologiya: uchebnik: v 2-kh tomakh..* pod red. V.V. Novitskogo, E.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoy. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR Media, 2013. Tom 1, 848 s.: il. Russian.
16. Pitera-Kharmel E, Matur R. *Sakharnyy diabet: diagnostika i lechenie.* Moscow: Praktika; 2008. Russian.
17. Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulin. *Sakharnyy diabet.* 2014;2:29-40. Russian.
18. Shapoval'yants OS, Nikonova TV. Diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost' autoantitel pri sakharnom diabete. *Novyy marker autoimmunnogo protsessa – antitela k ZnT8.* *Sakharnyy diabet.* 2011;2:18-22. Russian.
19. *Endokrinologiya i metabolizm. V 2-kh tomakh.* Pod redaktsiey Feliga F, Bakstera DzhB, Brodusa FU, Fromena LA. Perevod s angliyskogo. Moscow: Meditsina, 1985. Russian.
20. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2000;404:644-51.
21. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, Reed MA, Cortright RN, Tapscott EB, Houmard JA, Tanner CJ, Lee J, Dohm GL. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4656-63. doi: 10.1210/jc.2008-1030.
22. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes (Impact Factor: 8.1).* 1998;47(10):1643-49. DOI: 10.2337/diabetes.47.10.1643.
23. Catalano KJ, Maddux BA, Szary J, Youngren JF, Goldfine ID, Schaufele F. Insulin resistance induced by hyperinsulinemia coincides with a persistent alteration at the insulin receptor tyrosine kinase domain. *PLoS One.* 2014;26(9):e108693. doi: 10.1371/journal.pone.010 86 93. eCollection 2014.
24. Gefner ME., et al. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* ed. by Lavin N. - 2-nd. ed. - Boston: Little, Brown and Company, 1994.
25. Häussinger D, Lang F, Gerok W. Regulation of cell function by the cellular hydration state. *Am J Physiol.* 1994;267(3):43-55.

26. Lopez S, Desbuquois B. Changes in the subcellular distribution of insulin receptors in rat liver induced by acute endogenous hyperinsulinemia. *Endocrinology*. 1983;113:783-9.
27. Maron R, Elias D, deJong H, et al. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset diabetes. *Nature*. 1984;303:817-9.
28. Nolan C J, Ruderman NB, Kahn S E, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(3):673-86. doi: 10.2337/db14-0694
29. Schliess F, Haussinger D. Cell hydration and insulin signaling. *Cellular Physiol & Biochem*. 2000; 10:403-8.
30. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling. *Int Rev Cytol*. 2003;225:187-228.
31. Stapor N, Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015; 31(3):107-15. doi: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
32. Syed Ikmal SI, Zaman Huri H, Vethakkan SR, Wan Ahmad WA. Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol*. 2013;698567. doi: 10.1155/2013/698567.
33. Turner R, Stratton I, Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997;350:1288-93.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18557

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СЕДАЦИИ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В.Ю. КИРЕЕВ, Д.И. КИТИАШВИЛИ

*ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет»,  
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, Россия, 414000, e-mail: 01sk@mail.ru*

**Аннотация.** В статье освещается вопрос улучшения качества проведения эндоскопического исследования у пациентов находящихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

Эндоскопическое исследование заключалось в проведении бронхоскопии, гастроскопии, колоноскопии. Выявлена и обоснована необходимость проведения седации при проведении эндоскопических исследований у пациентов в отделении реанимации. Проанализированы характерные особенности применения препаратов для проведения седации при эндоскопических исследованиях. Проведена клиническая оценка их влияния на психоэмоциональный фон пациента. Дано обоснование преимуществ дексмедетомидина (дексдор) в качестве анальгоседации перед другими препаратами. Управляемая седация с использованием дексдора позволяет купировать болевой синдром с отсутствием депрессии центральной нервной системы, опасности угнетения дыхания и эмоционального восприятия боли. Вегетативные изменения, возникающие после проведения седации и эндоскопических исследований, не требуют медикаментозного лечения в связи с последующей тенденцией к вегетативному равновесию в после эндоскопическом периоде. На основании полученных данных доказана клиническая эффективность предложенного метода седации при эндоскопических исследованиях, взаимосвязь с улучшением течения исследований, снижением числа и тяжести осложнений.

**Ключевые слова:** эндоскопические исследования, седация, отделение реанимации, дексдор.

## MODERN SEDATION ASPECTS AT ENDOSCOPIC EXAMINATION

V.Y. KIREEV, D.I. KITIASHVILI

*Astrakhan State Medical University,  
Bakinskaya str., 121, Astrakhan, Russia, 141000, e-mail: 01sk@mail.ru*

**Abstract.** The article highlights the issue of improving the quality of endoscopy in patients are treated at the department of anesthesiology and intensive care unit.

Endoscopic study was the bronchoscopy, the gastroscopy, the colonoscopy. It was revealed the necessity of sedation during endoscopy in patients in the intensive care unit. The authors analyzed the characteristics of the use of drugs for sedation during endoscopic study. Clinical evaluation of their impact on the psycho-emotional status of the patient was carried out. The substantiation of the advantages of the Dexmedetomidine (Deksdor) as sedation analgesia over other drugs was proven. Controlled sedation with the Deksdor allows to stop pain with the absence of central nervous system depression, respiratory depression and danger emotional pain perception. After the sedation and endoscopy, the vegetative changes do not require medical treatment due to the subsequent tendency to vegetative equilibrium in post-endoscopic period. Based on the obtained data, it was proven the clinical efficacy of the proposed method of sedation in endoscopic studies, the relationship with the improvement of the current study, a decrease in the number and severity of complications.

**Key words:** endoscopy, sedation, intensive care unit, the Deksdor.

**Актуальность темы.** Диагностические и лечебные эндоскопические вмешательства прошли долгий эволюционный путь. Мнение, как пациентов, так и врачей об этой процедуре меняется с каждым днем. Если врачи отдают этим методам обследования все большее предпочтение, то у пациентов до сих пор остается негативное отношение к манипуляциям такого рода. Основными проблемами для пациента становятся в первую очередь дискомфортные, вызывающие болезненные ощущения, а также негативные психологические аспекты при проведении данных манипуляций. Несмотря на это до сих пор эндоскопические исследования проводятся без устранения вышеописанных проблем [1, 7].

Иногда эндоскопические исследования проводится под местной анестезией, однако существующие местные анестетики при эндоскопических исследованиях не обеспечивает достаточной комфортности процедуры. В последнее время все большее предпочтение отдается методам общей анестезии, которые обеспечивают полное выключение сознания пациента [3, 4]. С этой целью используются различные компоненты общей анестезии. Все это создает требования для полноценного обеспечения безопасности и

комфортности при эндоскопических исследованиях только в условиях операционной, в которой есть все необходимое материально-техническое обеспечение. Таким образом, выполнение эндоскопических исследований под наркозом не является рациональным, так как риск от его проведения превышает риски, связанные с самой процедурой [2, 5, 6].

Наиболее оптимальным и чаще всего используемым в европейских странах видом наркоза при эндоскопических исследованиях является седация. Седация – контролируемый уровень медикаментозной депрессии сознания, при котором сохранены защитные рефлексы, обеспечивается адекватное дыхание и есть ответы на физические стимулы или вербальные команды [3, 4, 10].

Для проведения седации при эндоскопических исследованиях чаще всего используют мидазолам (дормикум) или пропофол. Применение мидазолама не вызывает у пациента каких-либо воспоминаний о прошедшей процедуре, а его недостатком является более длительный период пробуждения [4, 8]. Пропофол же обеспечивает быстрое пробуждение после седации, ценой некоторого риска сохранения воспоминаний о прошедшем исследовании [5]. Однако основным их недостатком является угнетение самостоятельного дыхания пациента, что требует экстренного вмешательства врача анестезиолога-реаниматолога [6, 7].

В последнее время с целью седации для пациентов в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии частного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть» г. Астрахань все чаще используется дексдор (дексмедетомидин), который позволяет, легко контролировать уровень седации пациента, избежать резидуального действия препарата после окончания вмешательства, сохранить полноценный контакт пациента с медицинским персоналом, при этом обеспечивает слабое анальгезирующее и анестезирующее действие, в результате чего, уменьшаются неприятные ощущения у пациента во время проведения эндоскопических исследований, сохраняет стабильность основных показателей гомеостаза [8, 9].

Все это улучшает качество проведения эндоскопического исследования у пациентов находящихся на лечении в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

**Материалы и методы исследования.** В отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии частного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть» г. Астрахань под наблюдением находились 156 пациентов в возрасте от 38 до 60 лет, после плановых и экстренных эндохирургических оперативных вмешательств, которые за время наблюдения создавали предпосылки для проведения манипуляций в комфортных условиях.

Показания к применению методов седации: минимальное инвазивное исследование; проведение не травматичных, но продолжительных, связанных с длительным позиционированием пациента, исследований, психоэмоциональная лабильность (страх, тревога). Манипуляции, как взятие биопсии или полипэктомия, не требующие дополнительного углубления седации.

Суть метода заключается в введении десметомедина с начальной скоростью 0,2-1,4 мг/кг/ч. Скорость начальной инфузии после нагрузочной дозы изменяется на 0,4 мкг/кг/ч, которую в дальнейшем корригируется.

Для оценки седативного эффекта и анальгезии при эндоскопических исследованиях использовались шкала Ramsay и *визуально-аналоговая шкала* (ВАШ). В комплексе стандартных методов мониторинга использовались показатели периферической гемодинамики, параметры внешнего дыхания, кислотно-основного баланса, газов крови, глюкозы и кортизол сыворотки крови. При использовании различных схем седации обеспечивались безопасные и комфортные условия с сохранением самостоятельного дыхания пациента, адекватным восстановлением психомоторных функции организма, позволяющие купировать болевой синдром с отсутствием депрессии ЦНС, опасности угнетения дыхания и эмоциональное восприятие боли.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов, получавших в качестве анальгоседации дексмедетомедина, глубина седации поддерживалась в пределах 0-3 баллов по Ramsay, соответствующая умеренному седативному эффекту с частичной амнезией. Интенсивность болевого синдрома в среднем соответствовала 2,1±0,2 балла по ВАШ. Показанием к назначению анальгетика считали превышение уровня боли свыше 3-4 баллов.

Изучение основных показателей гемодинамики у больных исследуемой группы показало, что функциональное состояние сердечно-сосудистой системы на исследуемых этапах оставалось стабильным и не имело отклонений от физиологической нормы. Можно отметить, что у некоторых больных исследуемой группы изменения гемодинамических показателей носили мягкий и более управляемый характер, на фоне хорошей анестезиологической защиты пациентов.

У больных, исследуемых вовремя седации, отмечалась небольшая тенденция к увеличению уровня глюкозы сыворотки крови. Гипергликемия носила кратковременный характер, и к концу операции уровень глюкозы возвратился к исходным значениям. У исследуемых пациентов содержание кортизола в сыворотке крови на высоте травматичного этапа седации увеличилось на 71%, а к концу операции на 90% от исходного ( $p < 0,05$ ), что говорит о статистически достоверном повышении концентрации корти-

зола по сравнению с исходными величинами. Но уровень гормона во всех случаях не достигал верхней границы нормы, отражая естественную реакцию коры надпочечников в условиях нагрузки на организм.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что седация дексмететомидином при эндоскопических исследованиях не уступает седации с применением стандартных седативных препаратов, значительно улучшает способности пациентов взаимодействовать и общаться с персоналом отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии по сравнению с пациентами, получающими традиционно принятые седативные препараты, при отсутствии депрессии дыхания и развития делирия.

### Литература

1. Казанцев Д.А., Попов А.С., Экстрем А.В. Объективизация болевого синдрома с целью создания индивидуального протокола послеоперационного обезболивания в анестезиологии и реаниматологии // Современные проблемы науки и образования. [электронный журнал]. 2015. № 4. URL: [www.science-education.ru/127-20898](http://www.science-education.ru/127-20898).
2. Казанцев Д.А., Экстрем А.В., Попов А.С. Внедрение протоколов лечения послеоперационной боли в Волгоградской области // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010. № 1. С. 67–69.
3. Китиашвили И.З. Периоперационные изменения показателей гомеостаза под влиянием операций и анестезии с применением ксенона. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук // ГУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН». Москва, 2006.
4. Китиашвили И.З., Власов А.С., Парфенов Л.Л., Миньковецкий В.Д., Закляков К.К. Влияние различных методов анестезии на эндокринно-метаболическое звено хирургического стресс-ответа при гистерэктомии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010. Т. 4. № 3. С. 18–26.
5. Китиашвили И.З., Осипова Н.А., Ветшева М.С. Пути повышения эффективности тотальной внутривенной анестезии // Вестник интенсивной терапии. 2000. № 4. С. 64.
6. Попов А.С., Экстрем А.В., Казанцев Д.А. Послеоперационная анальгезия в комплексе анестезиологического пособия на основе объективизации периоперационной оценки боли // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–9. С. 1907–1910.
7. Экстрем А.В., Попов А.С. Профилактика боли в ближайшем послеоперационном периоде с использованием нестероидного противовоспалительного препарата «Ксефокам» // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2004. № 12. С. 46–50.
8. Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials // JAMA. 2012. V. 307. P. 1151–1160.
9. Ruokonen E., Parviainen I., Jakob S.M. et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation // Intensive Care Med. 2009. V. 35. P. 282–290.
10. Venn R.M., Karol M.D., Grounds R.M. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care // Br. J. Anaesth. 2002. V. 88. P. 669–675.

### References

1. Kazantsev DA, Popov AS, Ekstrem AV. Ob"ektivizatsiya boleвого sindroma s tsel'yu sozda-niya individual'nogo protokola posleoperatsionnogo obezbolivaniya v anesteziologii i reanimatologii // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. (Elektronnyy zhurnal). 2015; 4. Russian. URL: [www.science-education.ru/127-20898](http://www.science-education.ru/127-20898).
2. Kazantsev DA, Ekstrem AV, Popov AS. Vnedrenie protokolov lecheniya posleoperatsionnoy boli v Volgogradskoy oblasti. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2010;1:67-9. Russian.
3. Kitiashvili IZ. Perioperatsionnye izmeneniya pokazateley gomeostaza pod vliyaniem operatsiy i anestezii s primeneniem ksenona. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskikh nauk. GU «Nauchno-issledovatel'skiy institut obshchey reanimatologii RAMN». Moscow; 2006. Russian.
4. Kitiashvili IZ, Vlasov AS, Parfenov LL, Min'kovetskiy VD, Zaklyakov KK. Vliyanie razlichnykh metodov anestezii na endokrinno-metabolicheskoe zveno khirurgicheskogo stress-otveta pri gisterektomii. Regional'naya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2010;4(3):18-26. Russian.
5. Kitiashvili IZ, Osipova NA, Vetsheva MS. Puti povysheniya effektivnosti total'noy vnutrivvennoy anestezii. Vestnik intensivnoy terapii. 2000;4:64. Russian.
6. Popov AS, Ekstrem AV, Kazantsev DA. Posleoperatsionnaya anal'geziya v komplekse anesteziologicheskogo posobiya na osnove ob"ektivizatsii perioperatsionnoy otsenki boli. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1(9):1907-10. Russian.
7. Ekstrem AV, Popov AS. Profilaktika boli v blizhayshem posleoperatsionnom periode s ispol'zovaniem nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata «Ksefokam». Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2004;12:46-50. Russian.

8. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA. 2012;307:1151-60.

9. Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation. Intensive Care Med. 2009;35:282-90.

10. Venn RM, Karol MD, Grounds RM. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusions for sedation of postoperative patients requiring intensive care. Br. J. Anaesth. 2002;88:669-75.

---

**Библиографическая ссылка:**

Киреев В.Ю., Китиашвили Д.И. Современные аспекты седации при эндоскопических исследованиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-3.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18558.



ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВЫЗВАНО ИЗБЫТОЧНЫМ  
ДЕЙСТВИЕМ ИНСУЛИНА

Р.Т. МАКИШЕВА

ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

**Аннотация.** Накопились работы, в которых сформировался вывод о приспособительном значении инсулинорезистентности. Существуют доказательства того, что гиперсекреция инсулина может предшествовать и вызывать инсулинорезистентность. В связи с этим, важна причина, которая принуждает организм сократить чувствительность тканей к инсулину. В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить вопросы, какие ткани при сахарном диабете оказываются уязвимыми для повреждения. Куда должна устремиться глюкоза при интенсивной терапии сахарного диабета, нацеленной на эугликемию? Уязвимость клеток определяется степенью чувствительности, объемом перфузии крови, функциональной значимостью ткани. Чувствительность клеток детерминируется типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, головном мозге, сетчатке и сердечной мышце. В условиях комплексного лечения сахарного диабета 2 типа и нормализации углеводного обмена не наступает полной репарации мембранных систем вследствие непрерывности интенсивной инсулинотерапии. Длительное воздействие инсулина в избыточных дозах приводит к накоплению повреждений, развитию осложнений, делает заболевание неизлечимым. Необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения очевидна. Полагаем, чтобы снизить напряжение, вызванное гиперинсулинемией, одной инсулинорезистентности недостаточно. Повреждение запускает механизмы компенсации. Практика непрерывного применения высоких доз инсулина с целью преодоления инсулинорезистентности должна быть прекращена. Необходимо пересмотреть показания к инсулинотерапии и ее продолжительность.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гиперинсулинемия, повреждение клеток.

CELL DAMAGE IN DIABETES MELLITUS CAUSED BY EXCESSIVE ACTION OF INSULIN

R.T. MAKISHEVA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin street, Tula, Russia 300028

**Abstract.** In many scientific works the conclusion about the adaptive significance of insulin resistance was formed. There is evidence that insulin hypersecretion may precede and cause insulin resistance. In this regard, a reason is important that forces the organism to reduce the sensitivity of tissues to insulin. In the present review, the authors propose to discuss the issues, which are the tissues with diabetes vulnerable to damage. Where must push glucose during intensive therapy of diabetes mellitus, aimed at euglycemia? The vulnerability of cells is determined by the degree of sensitivity, the volume of blood perfusion, the functional significance of the tissue. The sensitivity of the cells is determined by tissue type; its functional activity; share of the total integrated activity of the organism; functional reserve capacity; degree of energy and plastic deficit.

Excess effect of insulin on the tissue is hypoxia and accumulation of glycogen. Insulin therapy does not prevent development of degenerative lesions in the kidneys, brain, retina and heart muscle. In terms of complex treatment of diabetes mellitus type 2 and normalization of carbohydrate metabolism does not occur full reparation of membrane systems due to the continuity of intensive insulin therapy. Prolonged exposure to insulin in excessive doses leads to damage accumulation and the development of complications makes the disease incurable. The need to develop mechanisms to protect cells from damage is evident. The authors suggest that to reduce the tension caused by hyperinsulinemia, insulin resistance is not sufficient. Damage triggers compensatory mechanisms. The practice of continuous use of high doses of insulin to overcome insulin resistance should be terminated. It is necessary to revise the indications for insulin therapy and its duration.

**Key words:** diabetes type 2 diabetes, hyperinsulinemia, cell damage.

Накопились работы, в которых сформировался вывод о приспособительном значении *инсулинорезистентности* (ИР) [9, 11, 24, 43, 32-35]. *Barbara E. Corkey в Banting Lecture* 2011 года назвала базальную *гиперинсулинемию* (ГИ) основной причиной ИР, ожирения и диабета. Причины гиперинсулинемии –

пищевые стимуляторы секреции инсулина. Аспартам, сукралоза и, особенно, сахарин и железо увеличивают базальную и стимулированную секрецию инсулина не меньше, чем глюкоза [25]. Повышенные фоновые уровни инсулина экологически индуцированы, накладываются на восприимчивый генетический фон. Другой причиной увеличения уровня инсулина в крови может быть связано с токсическим действием на инсулоциты, например пищевых и экологических нитрозаминов. Существуют доказательства того, что гиперсекреция инсулина может предшествовать и вызывать ИР. Например, грызуны, которым вводился инсулин с помощью имплантированных мини-помп, становились гиперинсулинемическими и инсулинорезистентными с нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, в клинических исследованиях, ингибирование ГИ диазоксином у тучных людей приводит к потере веса и уменьшает уровни инсулина без ущерба толерантности к глюкозе. Эти исследования подтверждают, что ГИ может приспособительно привести к ИР и снижению секреции инсулина у гиперинсулинемических лиц [25].

В связи с этим важно определить причину, которая принуждает организм сократить чувствительность тканей к инсулину. С. J. Nolan применяет термины «индуцированной питательными веществами травмы», «питательной токсичности», «губительного чрезмерного действия инсулина». В качестве аргументации формулируется следующее: «при преодолении ИР снижение гликемии поставляет еще больше питательных веществ в уже перегруженные ткани, что может парадоксально усилить метаболические повреждения в критических тканях» [32].

В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить вопросы, какие ткани при *сахарном диабете* (СД) оказываются уязвимыми для повреждения. Куда должна устремиться глюкоза при интенсивной терапии СД, нацеленной на эугликемию? Чтобы сформировать ответ на этот вопрос необходимо обозначить основные концепции и принять их аксиоматичность. Как указывал Н.С. Правдин (1934) [1] порогов повреждающего действия может быть столько же, сколько систем организма реагирует на введение вещества, поэтому при определении критерия вредности (безвредности) решающую роль играет адекватный выбор показателя степени влияния вещества на уровень гомеостаза, на способность организма адекватно реагировать на его воздействие. Эффект гормона определяет не только его уровень секреции, но и скорость его доставки к органу, чувствительность тканей. Следовательно, уязвимость клеток определяется функциональной значимостью ткани, объемом перфузии крови и степенью рецепторной численности и чувствительности. Количество рецепторов к инсулину на поверхности клеточной мембраны изменчиво, степень их кластеризации детерминируются типом ткани; её функциональной активностью; интегральной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Индивидуальным для каждого организма является комплекс и степень вовлеченности разнообразных тканей в адаптационные реакции. Наиболее вероятной является активность жизненно важных функций головного мозга, сердца, почек, глаз, печени, сосудов. Деление тканей на инсулинзависимые и инсулинонезависимые устарело. Жизненно важные ткани, названные инсулинонезависимыми, наиболее тяжело поражаются при сахарном диабете. Энергетические и пластические потребности ткани повышают количество и чувствительность рецепторов к инсулину [8]. Ограничение представлений о биологическом действии инсулина в качестве регулятора тканевой утилизации глюкозы вызвано ограничительным влиянием диагностического метода. Оценка степени ИР по уровню глюкозы также не верна, так как гликемия является интегрированным показателем не только утилизации, но и продукции в условиях энергодефицита. Гипергликемия при СД часто вызвана постгипогликемическим компенсаторным повышением.

Механизмом развития патологии в тканях больного диабетом принято считать снижение утилизации глюкозы в клетках вследствие дефицита инсулина. Потребность в энергетических затратах, как полагают, восполняется за счет активации липолиза и протеолиза. Нельзя исключать активность этих процессов с целью восполнения пластического дефицита. Вошел в многочисленные работы тот факт, что параллельно отмечается накопление в сердечной мышце триглицеридов, фруктозо-6-фосфата, гликогена и других полисахаридов. Здесь уместно отметить, что поступление этих субстратов в цитоплазму индуцируется инсулином, а, следовательно, его функция не только не нарушена, напротив, избыточна. В патогенезе утолщения базальной мембраны капилляров, венул и артериол миокарда у больных СД принимают участие избыточное отложение PAS-позитивных веществ, преждевременное старение перицитов, накопление коллагена [17]. Отмечено, что повышение содержания гликогена обнаруживается в сердце до длительного ишемического события [30]. Сердца крыс, подвергнутых ишемии и реперфузии в присутствии инсулина имели на 58% ( $p < 0,05$ ) больше гликогена по сравнению с сердцами, подвергнутых этим процедурам без инсулина [30]. Образование гликогена является распространенным эффектом биологического действия инсулина.

Гликогенной инфильтрации посвящена статья *Большой медицинской энциклопедии* (БМЭ) со ссылками на работы В. Пашутина (1878) и других исследований [2]. Любопытно, что эти работы, написанные в доинсулиновую эру, сдерживали выводы Л.В. Соболева об открытии инсулина. Теперь после получения результатов интенсивной инсулинотерапии должны быть переосмыслена последовательность поражения тканей при СД. Приведем скорректированную цитату статьи в БМЭ: «В целом ряде органов

при СД обнаруживаются значительные гликогенные отложения. С большим постоянством гликоген откладывается в почечном эпителии петель Генле, и в части извитых канальцев. Количество его может быть так велико, что на свежерезанном органе макроскопически удается реакция с йодом. Клетки выглядят набухшими и как бы пустыми или резко вакуолизированными. Описанные изменения почек считаются верным морфологическим признаком диабета. В печени гликоген присутствует при СД не только в цитоплазме, но и в ядрах. Ядра при этом набухают, лишаются хроматинового рисунка и получают пузырькообразный вид, в них находят различной величины капли гликогена. Гликоген откладывается в глиальной ткани головного мозга, редко – в ганглиозных клетках, зрительном нерве и сетчатке глаза. Помимо диабета гликогенная инфильтрация наблюдается при расстройствах кровообращения, в печени и в почках при венозном застое, ишемических участках. По краю инфарктов почек и миокарда содержащими гликоген оказываются не только эпителии и мышечные волокна, но и соединительнотканые клетки, эндотелии и лейкоциты. Одна и та же гистологическая картина гликогенных отложений может получиться вследствие избыточного поступления или резорбтивного усвоения углеводов, благодаря уменьшению способности клетки к дальнейшей переработке питательного субстрата, в результате молекулярного распада клетки» [2]. Таким образом, предыдущими поколениями исследователей было описано сопутствие отложения гликогена диабету и ишемии. Это позволяет сделать вывод, что гликогенная инфильтрация отражает избыточное действие инсулина на организм, и систематизировать современные исследования. Избыток инсулина способствует быстрому поступлению веществ в клетку, набуханию и некрозу [8].

При исследовании морфологических изменений в почках белых крыс после введения инсулина нами описаны отложения гликогена в эпителии канальцев почек, развитие венозного застоя, клубочковой гиперфилтрации и гиперволемии, артериальной гипертензии, глюкозурии, гликозилирования мембран, микроальбуминурии [12]. В тканях головного мозга крыс после введения инсулина обнаружены типичные для гипоксического поражения нервной ткани нарушения: отложение гликогена в клетках глии, гипертрофия этих клеток, расширение сосудов, выраженный отек вокруг клеток и сосудов, агрегация и диапедез эритроцитов [14]. При исследовании влияния инсулина на фоне иммобилизации в головном мозге обнаруживались: истощение гликогена, пролиферации глиальных элементов, расширение сосудов, полнокровие, слайджи, агрегация эритроцитов, некробиотические изменения. Введение инсулина после плавательного стресса приводило к обеднению гликогена астроцитарных клеток, более выраженному полнокровию, периваскулярному отеку, слайджу, агрегации эритроцитов, лизису ядер и клеток, образованию клеток-теней, в ряде полей зрения – опустошению клеток, появлению фокальных участков некроза и кровоизлияний [13]. Эти факты позволяют заключить, что избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Расход гликогена отмечен при выраженных стрессорных воздействиях.

Сообщалось о развитии инфаркта при глюкозотоксичности и наличии несколько слоев защиты от перегрузки глюкозой. Описано, что в сердце инсулин-сенситизирующие агенты могут привести к ликвидации некоторых из защит и цитотоксическим повреждениям [43]. От последствий перегрузки глюкозой при нарушениях метаболизма у больных с ожирением и диабетом сердце защищает ИР [43]. Чрезмерная сердечная сигнализация инсулина усугубляет систолическую дисфункцию, индуцированную прессорной перегрузкой у грызунов. Напротив, снижение инсулина плазмы приводило к улучшению показателей систолической функции, снижало сердечную гипоксию, индуцированную давлением перегрузки [42]. В целом ряде рандомизированных исследований обнаружено возрастание ишемической болезни сердца, инфарктов сердца и мозга, случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности на фоне интенсивной терапии инсулином, секретагогами, глитазонами [19].

Показано, что инсулин вызывает набухание клеток в печени, изменяя процессы проникновения и выхода электролитов из них [38]. Инсулин индуцирует накопление внутриклеточных ионов  $K^+$  и  $Na^+$  в результате согласованной активации обмена  $Na^+/H^+$ , симпорта (сочетанного транспорта двух различных молекул или ионов через мембрану в одном направлении в общем несущем механизме)  $Na^+/K^+/2Cl^-$  и  $Na^+/K^+$ -АТФазы. Следует заметить, что мышление исследователей ограничивает представление о роли инсулина в избирательной проницаемости глюкозы, в то время как инсулин, являясь регулятором пиноцитоза, обеспечивает поступление раствора, содержащего все плазменные составляющие. Избирательное поступление какого-либо субстрата в таких условиях сомнительно.

Инсулин-индуцированный клеточный отек имеет решающее значение для стимуляции синтеза белка и гликогена в печени, а также ингибирования аутофагического протеолиза. Роль клеточного отека рассматривается в качестве триггера сигнальной трансдукции инсулина. Клеточное обезвоживание ухудшает сигнализацию инсулина и может быть основной причиной ИР, которая развивается в условиях системной гиперосмолярности, пищевой депривации, уремии, оксидативного стресса, и несбалансированной продукции контринсулярных гормонов [39]. Изменение гидратации влияет на клеточные функции на нескольких уровнях (например, транскрипцию, синтез белков, в том числе фосфатсодержащих и метаболизм)[39]. Полагают, что изменения в клеточной гидратации не только способствуют регуляции

обмена веществ, но и критически определяет клеточный ответ на различные виды стресса. В то время как клеточный отек запускает анаболизм и защищает клетки от теплового и окислительного стресса, клеточная дегидратация способствует ИР, катаболизму и повышает чувствительность клеток к стресс-индуцированному повреждению. Внутриклеточное накопление осмолитических органических веществ, задержка клеточного цикла и экспрессия белков теплового шока обеспечивают клеточную толерантность к гиперосмолярности и защиту от стрессоров в условиях обезвоживания [37].

Морфология СД2 изобилует проявлениями набухания клеток эндотелия. Полагаем, что способность к непрерывному делению, следовательно, высокая чувствительность к инсулину и низкая способность к ИР, близкое к субстратам расположение, нарушения реологии и гемодинамики делает эндотелий наиболее уязвимой мишенью в условиях ГИ и избытка питательных веществ. При СД2 часто резкому набуханию подвергаются цитоплазматические отростки эндотелиальных клеток с просветлением матрикса и вакуолизацией органелл цитоплазмы [5]. Описаны изменения эндотелиальных клеток: отек, образование вакуолей, набухание митохондрий, расширение канальцев эндоплазматической сети, эндотелиальные клетки с большим количеством пиноцитозных пузырьков, рибосом и полисом. При тяжелой форме СД2 обнаружено образование крупных вакуолей, дистрофические и деструктивные изменения органелл вплоть до разрушения клеток, изменения интерстиция характеризовались набуханием и отеком основного вещества и соединительной ткани. Повышенная осмиофилия матрикса митохондрий, дестабилизация и разрыхление мембранных компонент органелл, наличие просветленных участков цитоплазмы. В тяжелых случаях отмечалось резкое снижение репаративных процессов и значительная деструкция плазматических и внутриклеточных мембран, просветление и отечность цитоплазмы, повреждение ядерного аппарата. Обнаружилось, что в условиях комплексного лечения СД2 и нормализации углеводного обмена – полной репарации мембранных систем не наступает. Причиной, как мы полагаем, является фон интенсивной инсулинотерапии.

В периферических тканях, например, коже ампутированной по поводу диабетической стопы конечности наблюдаются признаки повреждения эндотелия, снижения активности обмена веществ, нарушения микроциркуляции и торможение процессов репарации. В капиллярах и артериолах дермы при СД2 выявляются [3] признаки плазматического пропитывания, отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы. В мелких артериолах отмечается размытость эластической мембраны, а также видны слущенные в просвет эндотелиоциты. Отмечается выраженное плазматическое пропитывание сосудистой стенки, которое может захватывать как поверхностные отделы интимы, так и всю толщу сосудистой стенки. Обнаружено увеличение количества кровеносных сосудов, сужение их просвета, повреждение эндотелия микрососудов кожи. При иммуногистохимическом изучении с применением антител к коллагену IV типа показало целостность базальной мембраны сосудов кожи без признаков утолщения и расслоения. В реакции с антителами эндотелиальных клеток CD31 выявлялась равномерная экспрессия антигена в эндотелии сосудов, что свидетельствует об их физиологическом состоянии. Наблюдается тенденция к снижению экспрессии рецепторов к эндотелиальному сосудистому фактору роста, что свидетельствует о падении пролиферативного потенциала эндотелия и нарушении процессов регенерации сосудов. Иммуногистохимическое изучение кожи больных диабетом показало отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы, расслоение волокон, образование полостей, лейкоцитарную инфильтрацию, уменьшения способности кератиноцитов к пролиферации; тенденции к снижению либо отсутствию экспрессии кератиноцитами маркера антиапоптоза белка *bcl-2*, что указывает на возникновение апоптоза в эпидермисе. Суммарным эффектом таких изменений является гибель кожи как органа [3].

Особую роль в повреждении клетки отводят нарушению гомеостаза кальция. Свободный кальций в цитозоле присутствует в исключительно низких концентрациях по сравнению с таковым вне клетки. Ишемия вызывает увеличение концентрации кальция в цитозоле путем его избыточного поступления через плазматическую мембрану и высвобождения из митохондрий и эндоплазматической сети [15]. Повышение транспорта кальция в клетки под влиянием инсулина экспериментально подтверждено [28].

*Шт-М. Милку* (1969) обращал внимание на то, что инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, сетчатке и сердечной мышце [10]. При переходе на инсулин риск развития *диабетической ретинопатии (ДР)* достоверно ассоциирован с более высокой распространенностью макулярного отека и ухудшением остроты зрения. Прогрессированию ДР может вызвать быстрая нормализация углеводного обмена после начала интенсивной инсулинотерапии при плохо компенсированном СД1 либо при СД2 при переходе от пероральных антидиабетических препаратов на инсулин. В последнем случае вероятность утяжеления ДР достигает 100%, а риск слепоты или ухудшения зрения возрастает в 3 раза [22].

При лечении инсулином снижение интеллекта значительнее, чем без лечения. Гиперинсулинемия является фактором риска деменции альцгеймеровского типа независимо от цереброваскулярного поражения. Это связано с тем, что инсулин может проникать через гематоэнцефалический барьер, также периферическое введение инсулина у пожилых лиц может вызывать повышение уровня специфического

амилоидного белка в цереброспинальной жидкости, который является косвенным маркером риска позднего начала болезни Альцгеймера. В мозге идентифицированы инсулиновые рецепторы, прежде всего в области гиппокампа и коры [18].

Нельзя обойти вниманием современное понимание роли дисфункции митохондрий и гиперпродукции ими *митохондриального супероксида (СОД)* в активации повреждения тканей при диабете [4]. Для перекисного окисления типично повреждение плазматической мембраны, гидролиз мембран, механико-осмотическое растяжение и адсорбция на мембране полиэлектролитов. Происходит изменение функции инсулиновых рецепторов, ионных каналов, пиноцитоз, выход внутриклеточных метаболитов (АДФ, ионов, ферментов, субстратов клеток); изменяется мембранный потенциал, что ведет к набуханию клеток из-за нарушения транспортных систем ионов, баллонной дистрофии и сглаживанию градиентов ионов; способствует входу ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , активирует мембранную фосфолипазу А и изменяет синтез и баланс лейкотриенов – простагландинов [7]. В этих исследованиях вуалируется действие терапии, и причины повреждений считают неизбежным последствием наследственности. Причины увеличения *свободно-радикального (СР)* повреждения считают генетически детерминированными и ведущими к клеточным повреждениям [29]. Гипергликемия ассоциируется с увеличением повреждений ДНК и аберрантной экспрессии и-РНК и генов, связанных с развитием ряда биологических процессов, таких как воспаление, репарация ДНК, продукции активных форм кислорода и антиоксидантной защиты [46]. Узловым постулатом основоположника СР теории старения D. Harman является «аккумуляция» СР кислорода во всех клетках человеческого организма в связи с возрастом и старением. Что здесь *ab ovo*? Сопоставление экспериментальных и клинических исследований часто вносит сумятицу в вопросы обозначения причинного фактора, вытекающего из него признака и сопутствующего симптома того или иного процесса, и это, конечно, требует систематизации. Работы по общей патологии [45] полагают, что клеточные повреждения первично являются источником СР и причиной каскада реакций, обуславливающих окислительный стресс. Могут ли СР накапливаться? Продолжительность жизни СР мала (доли секунды). Время жизни СР в большей степени зависит не от степени делокализации неспаренного электрона, а от стерического экранирования радикального центра объемистыми заместителями, препятствующими реакциям СР между собой. Важность стерических препятствий свидетельствует о том, что понятие стабильность СР относится главным образом не к термодинамическим (например, энергия разрыва связи С-Н), а к кинетическим свойствам, т.е. к скорости реакций, в которых СР гибнет [16]. Есть возражения, что накапливаются повреждения вследствие окислительного стресса и уже их накопление ведет к старению. Затем появились сомнения в том, что митохондриальный окислительный стресс является причиной старения. Снижение уровня энергетического метаболизма и усиление окислительного стресса в митохондриях молодых мышей линии *Mclk1*<sup>+/-</sup> обеспечивает практически абсолютную защиту от ассоциированного с возрастом снижения функциональности митохондрий. Такое измененное состояние митохондрий оказалось взаимосвязано со значительным снижением скорости формирования окислительных биомаркеров старения [31].

Поиск причин вредного воздействия СР пытались рассматривать как результат жизнедеятельности и дыхания в среде, богатой кислородом [21]. Однако, недавно выяснилось, что при гипоксии способность клеток поглощать глюкозу возрастает: не обнаружено существенной разницы в поглощении глюкозы между нормо- и гипергликемическими эндотелиальными клетками бычьей легочной артерии и аорты. Кроме того, поглощение глюкозы увеличилось, а не снизилось, после уменьшения напряжения кислорода [44].

Основоположник теории накопления СОД-дисмутазы в качестве основополагающей причины развития осложнений СД M. Brownlee [23] поясняет, каким образом были установлены причины повреждения клетки глюкозой: проводилось гистохимическое исследование с краской, которая меняет цвет при увеличении напряжения на мембране митохондрий, и было обнаружено, что внутриклеточная гипергликемия действительно увеличивает напряжение митохондриальных мембран и повышает образование супероксида выше критического порога [27]. Это исследование проводилось с инкубацией культуры эндотелиальных клеток бычьей аорты в растворе, содержащем заменимые и незаменимые аминокислоты, антибиотики, глюкозу, глюкозамин и др. вещества. Таким образом, это влияние глюкозы на клетки с камбиальным ростом. Такие клетки не способны развивать защитную ИР. Здесь важно обратить внимание на образование СР в этом исследовании влияло повышение уровня глюкозы внутри клетки. Увеличение усвоения глюкозы эндотелиальных клеток, является предполагаемым иницирующим событием, которое вызывает системные сосудистые нарушения у лиц с СД [44]. Увеличение уровня глюкозы внутри клетки невозможно без участия инсулина, следовательно, образование СР связано с его действием. Гипергликемия еще не модель СД, экстраполировать результаты, полученные при увеличении глюкозы в крови на процессы, связанные с СД не правомочно.

С окислительным стрессом связывают повреждение ДНК и апоптоз, которые участвуют в дисфункции панкреатических  $\beta$ -клеток, ИР, формировании сосудистых осложнений. Причиной развития диабетических сосудистых осложнений называют аномалии в теломеразной системе [36]. Была обнаружена [1] обратная корреляция между скоростью укорочения теломер и антиоксидантной активностью.

Подчеркивается, что антиоксиданты не только останавливают ускоренное укорочение теломер, вызванное окислительным стрессом, но и увеличивают продолжительность репликативной жизни клеток, замедляя процесс укорочения теломер. Фактором инициации СР окисления при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы может служить недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы [20]. Угрозой СР стали научно обоснованно запугивать обывателей, потенцируя продажи антиоксидантных препаратов. Однако, результаты рандомизированных исследований антиоксидантной терапии при СД оказались в основном негативными [40]. III фаза исследования было преждевременно остановлена из-за застойной сердечной недостаточности и смертности [26]. Разгорается дискуссия, считающая, что имеющиеся клинические данные позволяют усомниться в выводе о благотворной роли применения неспецифических антиоксидантов для борьбы с осложнениями СД, роль СОД как движущей силы осложнений СД предлагается пересмотреть [40]. Не подтвердилось увеличение СОД в экспериментах с использованием различных моделей диабетической болезни почек мышей [41]. Выдвинуто мнение, что производство СОД может быть показателем здоровых митохондрий и физиологического окислительного фосфорилирования. Предполагается, что в ответ на воздействие избытка глюкозы или биогенного стресса, происходит уменьшение СОД, окислительного фосфорилирования, и митохондриальных поколений аденозинтрифосфата в нескольких целевых для диабетических осложнений тканях. Персистирующая редукция митохондриального окислительного фосфорилирования связана с выделением окислителей из митохондриальных источников, способствует высвобождению провоспалительных и профибротических цитокинов и выраженности органной дисфункции. Восстановление функции митохондрий и продукции СОД через активацию аденозинмонофосфаткиназы улучшало маркеры почечной, сердечно-сосудистой и нейрональной дисфункции при СД [40].

Не только инсулин, но и проинсулин участвует в повреждении. Было статистически подтверждено, что проинсулин является независимым предиктором смертности от инфаркта миокарда, ИБС, даже после стандартизации с учетом таких факторов, как курение, АД, соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности, индекса массы тела, уровня глюкозы натощак и триглицеридов. Отрицательная роль проинсулина в развитии ССЗ доказана на больных СД, получавших в течение 12 лет человеческий проинсулин. За этот период частота сердечно-сосудистых событий увеличилась у них в 718 раз, в сравнении с пациентами, получавшими человеческий инсулин [6]. Предполагается, что развитие ИБС при повышении проинсулина объясняется более длительным периодом его полураспада, в сравнении с инсулином [6].

Удалением погибших или поврежденных тканей занимается аутоиммунная гомеостатическая система, и при сахарном диабете известна ее активизация. У больных ИЗСД в сыворотке крови определяются органоспецифические аутоантитела к тироглобулину, пероксидазе щитовидной железы, париетальным клеткам желудка, внутреннему фактору Кастла, клеткам коры надпочечника, антилимфоцитотоксические к тубулину, активину, иммуноглобулинам, и неорганоспецифические аутоантитела: антиядерные, к гладкомышечным волокнам, фибробластам, ретикулярные и митохондриальные.

Описанные экспериментальные наблюдения позволяют сделать вывод о том, что повреждение клеток при СД может быть вызвано ГИ, в том числе интенсивной инсулинотерапией. Длительное воздействие приводит к накоплению поврежденных, развитию осложнений, делает заболевание неизлечимым. Необходимость развития механизмов защиты клеток от повреждения очевидна. Практика непрерывного применения высоких доз инсулина с целью преодоления ИР должна быть прекращена. Необходимо пересмотреть показания к инсулинотерапии и ее продолжительность. Полагаем, чтобы снизить напряжение, вызванное ГИ, одной ИР недостаточно. Повреждение запускает и другие механизмы компенсации. Их мы рассмотрим в следующей работе.

### Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: «Наука» РАН, 2003. 468 с.
2. Большая медицинская энциклопедия. Петровский Б.В. (ред.) Том 06. Гипотиреоз – Дегенерация. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1976. 609 с.
3. Горшунова Г.Н., Девятаев А.М., Валиуллин В.В. Диабетические изменения сосудистого русла кожи: иммуногистохимическое исследование // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8, № 4. С. 57–62.
4. Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чещевик В.Т. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс // Биологические мембраны. Журнал мембранной и клеточной биологии. 2011. Т.28, №2. С. 83–94.
5. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности // Русский медицинский журнал. 2008. № 4. С.161.
6. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 12–16

7. Красников В.Е. Патология клетки. Учебное пособие. Владивосток: Медицина ДВ, 2010. 80 с.
8. Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения 17.04.2015). DOI:10.12737/10812.
9. Макишева Р.Т. Приспособительное значение механизмов инсулинорезистентности // Астана медициналык журналы. 2007. №3(39). С.137–139.
10. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Астана: Издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 2007. С. 128.
11. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулиемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
12. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Влияние инсулина на морфологическую структуру почек белых крыс // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. № 2. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf> (дата обращения 30.06.15). DOI:10.12797/11943.
13. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. № 3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения 17.09.2015). DOI:10.12797/13201.
14. Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий [электронное издание]. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения 25.03.15). DOI:10.127371/10409.
15. Пальцев М. А., Аничков Н. М. Патологическая анатомия. Учебник для медицинских вузов (В 2-х т.). М.: Медицина, 2007. 3-е изд.
16. Реутов О.А. Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия: в 4 ч. Ч. 2 - 4-е изд.. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 623 с.
17. Рыжкова Д. В., Нифонтов Е. М., Тютин Л. А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (литературный обзор) // АГ. 2006. №3. С.200–211.
18. Табеева Г.Р. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией в практике амбулаторного врача // Consilium medicum Неврология, 2013. N 2. С. 40–48.
19. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Кардиоваскулярная безопасность современных инсулинов: есть ли повод для оптимизма? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2014. №3. С. 24–29.
20. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии. М.: Академия Естествознания, 2012.
21. Шарлен Де Хейвен. Оксидативный стресс и нарушения, вызванные свободными радикалами // URL: [http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj\\_stress.pdf](http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj_stress.pdf)
22. Школьник Г. С., Мадянов И. В. Влияние сроков начала инсулинотерапии на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Практическая медицина. 2012. №4. Т.59. С. 153–155.
23. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. 2005. №54. P. 1615–1625.
24. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015. №42. P. 109–115
25. Corkey B. E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? // Banting Lecture 2011. Diabetes. 2012. №61(1). P.4–13. doi: 10.2337/db11-1483.
26. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al .BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease // N Engl J Med. 2013. №369. P.2492–2503.
27. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // J Clin Invest. 2001. №108. P.1341–1348.
28. Etsuko H., Masahiro N., Kohjiro U., Rohit K., Masamoto M., Itaru K. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic  $\beta$ -cells // Diabetes. 2009. Vol. 58. № 1. P. 174–184.
29. Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications // Sultan Qaboos Univ Med J. 2012. №12(1). P.5–18.
30. Fullmer TM, Pei S, Zhu Y, et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning-mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms // J Mol Cell Cardiol. 2013. №64. P.20–29.

31. Lapointe J, Stepanyan Z, Bigras E, Hekimi S. Reversal of the mitochondrial phenotype and slow development of oxidative biomarkers of aging in long-lived Mcl1+/- mice // *J Biol Chem*. 2009. №284(30). Vol.203. P.64–74.
32. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64. №3. P. 673–686.
33. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management // *Lancet*. 2011. №378. P. 169–181.
34. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013. №1. P. 9–10.
35. Nolan CJ, Ruderman NB, Steven E. Kahn, Pedersen O, Prentki M. Response to Comments on Nolan et al. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol.64, №10. P. 673–686
36. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications // *Expert Opin Ther Targets*. 2015. №19(6). P.849–864.
37. Schliess F, Häussinger D. The cellular hydration state: a critical determinant for cell death and survival // *Biol Chem*. 2002. №383(3-4). P. 577–583.
38. Schliess F, Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling // *Cellular Physiol & Biochem*. 2000. №10. P. 403–408.
39. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling // *Int Rev Cytol*. 2003. №225. P.187–228.
40. Sharma K. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications // *Diabetes*. 2015. №64. P. 663–672. doi: 10.2337/db14-0874.
41. Sharma K. Response to Comment on Sharma. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications // *Diabetes*. 2015. №64. P. 663–672.
42. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents / Shimizu I, Minamino T, Toko H, [et al.] // *J Clin Invest*. 2010. №120. P.1506–1514.
43. Taegtmeier H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published. 2013. Vol. 305. №12. P. 1693–1697
44. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vignery R. Diabetes and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. 2009. № 16(4). P. 1103–1123.
45. Woolf N. *Cell, Tissue and Disease*. 3rd Edition The Basis of Pathology. Saunders Ltd. Copyright, 2000. 594 p.
46. Xavier DJ, Takahashi P, Evangelista AF, Foss-Freitas MC, Foss MC, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Mutat Res*. 2015. №776. P. 98–110.

#### References

1. Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya*. Sankt-Peterburg: «Nauka» RAN; 2003. Russian.
2. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Petrovskiy BV. (red.) Tom 06. Gipotireoz – Degeneratsiya. 3-e izd. Moscow: Sovetskaya entsiklopediy; 1976. Russian.
3. Gorshunova GN, Devyataev AM, Valiullin VV. Diabeticheskie izmeneniya sosudistogo rusla kozhi: immunogistokhimicheskoe issledovanie. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;8(4):57-62. Russian.
4. Zavodnik IB, Dremza IK, Lapshina EA, Cheshchevik VT. Sakharnyy diabet: metabolicheskie efekty i okislitel'nyy stress. *Biologicheskie membrany. Zhurnal membrannoy i kletochnoy biologii*. 2011;28(2): 83-94. Russian.
5. Zvenigorodskaya LA, Khomeriki SG, Egorova EG. Morfologicheskie izmeneniya pecheni pri insulinorezistentnosti. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;4:161. Russian.
6. Kvitkova LV, Elenskaya TS, Blagoveshchenskaya OP. Insulinorezistentnost' i faktory, ee opredelyayushchie. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;5:12-6. Russian.
7. Krasnikov VE. *Patologiya kletki*. Uchebnoe posobie. Vladivostok: Meditsina DV; 2010. Russian.
8. Makisheva RT. Insulin i kletochnaya smert'. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie)*. 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
9. Makisheva RT. Prispособitel'noe znachenie mekhanizmov insulinorezistentnosti. *Astana meditsinalykh zhurnaly*. 2007;3(39):137-9. Russian.
10. Makisheva RT. *Fiziologiya sakharnogo diabeta*. Monografiya. Astana: Evraziyskiy natsional'nyy universitet im. L.N. Gumileva; 2007. Russian.



11. Makisheva RT. Formirovanie zashchitno-prisposobitel'nykh sistem pri giperinsuliiemii. Materialy 1-y mezhduнародnoy konferentsii «Valeologicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya bolezni». Astana; 1998:270-1. Russian.
12. Makisheva RT, Subbotina TI. Vliyanie insulina na morfologicheskuyu strukturu pochek belykh krysh. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Jun 30];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5207.pdf>. DOI:10.12797/11943.
13. Makisheva RT, Subbotina TI. Morfologicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysh posle vvedeniya insulina na fone i posle stressa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Sep 17];3: [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf>. DOI:10.12797/13201.
14. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantysh BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysh raznogo vozrasta posle vvedeniya insulin. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Mar 25];1: [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf>. DOI:10.127371/10409.
15. Pal'tsev MA, Anichkov NM. Patologicheskaya anatomiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov (V 2-kh t.). Moscow: Meditsina; 2007. 3-e izd. Russian.
16. Reutov OA, Kurts AL, Butin KP. Organicheskaya khimiya: v 4 ch. Ch. 2 - 4-e izd. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2012. Russian.
17. Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA. Pozitronnaya emissionnaya tomografiya kak metod neinvazivnoy otsenki miokardial'nogo krovotoka i koronarnogo rezerva u patsientov s serdechno-sosudistoy patologiyey (literaturnyy obzor). AG. 2006;3:200-11. Russian.
18. Tabeeva GR. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh sakharnym diabetom i arterial'noy gipertenziey v praktike ambulatornogo vracha. Consilium medicum Nevrologiya. 2013;2:40-8.
19. Khalimov YS, Salukhov VV. Kardiovaskulyarnaya bezopasnost' sovremennykh insulinov: est' li povod dlya optimizma? Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2014;3:24-9. Russian.
20. Chesnokova NP, Ponukalina EV, Bizenkova MN. Aktivatsiya lipoperoksidatsii kak ve-dushchiy patogeneticheskii faktor razvitiya tipovykh patologicheskikh protsessov i zabolevaniy razlichnoy etiologii. M.:Akademiya Estestvoznaniya; 2012. Russian.
21. Sharlen De Kheyven. Oksidativnyy stress i narusheniya, vyzvannye svobodnymi radikalami. URL: [http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj\\_stress.pdf](http://isclinical.ru/files/okislitelqnyj_stress.pdf). Russian.
22. Shkol'nik GS, Madyanov IV. Vliyanie srokov nachala insulinoterapii na razvitie i progressirovanie diabeticheskoy retinopatii u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa. Prakticheskaya meditsina. 2012;4(59): 153-5. Russian.
23. Brownlee M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes. 2005;54:1615-25.
24. Connor T, Martin SD, Howlett KF, McGee SL. Metabolic remodelling in obesity and type 2 diabetes: pathological or protective mechanisms in response to nutrient excess? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42: 109-15.
25. Corkey BE. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011. Diabetes. 2012; 61(1):4-13. doi: 10.2337/db11-1483.
26. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, et al .BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. N Engl J Med. 2013;369:2492-503.
27. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest. 2001;108:1341-8.
28. Etsuko H, Masahiro N, Kohjiro U, Rohit K, Masamoto M, Itaru K. Regulation of calcium-permeable TRPV2 channel by insulin in pancreatic  $\beta$ -cells. Diabetes. 2009;58(1):174-84.
29. Fatmah A Matough, Siti B Budin, Zariyantey A Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. Sultan Qaboos Univ Med J. 2012; 12(1): 5-18.
30. Fullmer TM, Pei S, Zhu Y, et al. Insulin suppresses ischemic preconditioning-mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms. J Mol Cell Cardiol. 2013;64:20-9.
31. Lapointe J, Stepanyan Z, Bigras E, Hekimi S. Reversal of the mitochondrial phenotype and slow development of oxidative biomarkers of aging in long-lived Mcl1 $\pm$  mice. J Biol Chem. 2009;284(30):64-74.
32. Nolan CJ, Ruderman NB, Kahn SE, Pedersen O, Prentki M. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015;64(3):673-86.
33. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet. 2011;378:169-81.
34. Nolan CJ, Ruderman NB, Prentki M. Intensive insulin for type 2 diabetes: the risk of causing harm. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:9-10.
35. Nolan CJ, Ruderman NB, Steven E. Kahn, Pedersen O, Prentki M. Response to Comments on Nolan et al. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes. Diabetes. 2015;64(10):673-86.

36. Qi Nan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(6):849-64.
37. Schliess F, Häussinger D. The cellular hydration state: a critical determinant for cell death and survival. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):577-83.
38. Schliess F, Häussinger D. Cell hydration and insulin signaling. *Cellular Physiol & Biochem*. 2000;10: 403-8.
39. Schliess F, Häussinger D. Cell volume and insulin signaling. *Int Rev Cytol*. 2003;225:187-228.
40. Sharma K. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications. *Diabetes*. 2015;64:663-72. doi: 10.2337/db14-0874.
41. Sharma K. Response to Comment on Sharma. Mitochondrial Hormesis and Diabetic Complications. *Diabetes*. 2015;64:663-72.
42. Shimizu I, Minamino T, Toko H, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*. 2010;120:1506-14.
43. Taegtmeier H, Beauloye C, Harmancey R, Hue L. Insulin resistance protects the heart from fuel overload in dysregulated metabolic states. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published. 2013;305(12):1693-7
44. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vignery R. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
45. Woolf N. *Cell, Tissue and Disease. 3rd Edition The Basis of Pathology*. Saunders Ltd. Copyright, 2000.
46. Xavier DJ, Takahashi P, Evangelista AF, Foss-Freitas MC, Foss MC, Donadi EA, Passos GA, Sakamoto-Hojo ET. Assessment of DNA damage and mRNA/miRNA transcriptional expression profiles in hyperglycemic versus non-hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res*. 2015;776:98-110.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18559.

**ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ, РАСТВОРИМЫХ ФОРМ КОСТИМУЛЯТОРНЫХ МОЛЕКУЛ И  
ОКИСИ АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ  
НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ МИКРОВОЛНОВОЙ ТЕРАПИИ**

А.В. ЛОГАТКИНА, С.С. БОНДАРЬ, В.В. АРЖНИКОВ, И.В. ТЕРЕХОВ

*Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012*

**Аннотация.** У пациентов с ишемической болезнью сердца в межклеточной жидкости исследована концентрация цитокинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-24), ИФН- $\gamma$ , растворимых форм костимуляторных молекул *CD28*, *CD80*, *CD152*, а так же *NO*. Кроме того, в агранулоцитах обследованных больных исследован уровень каспазы-1, индуцибельной и эндотелиальной форм синтаз *NO* (*eNOS*, *iNOS*), протеинкиназы *AKT1* и *AMPK*, так же оценивалась общая антиоксидантная активность клеточного супернатанта.

В проведенном исследовании (*in vitro*) оценено влияние на продукцию указанных медиаторов низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1000 МГц, генерируемого аппаратом низкоинтенсивной физиотерапии «Акватон». Материалом исследования служила цельная венозная кровь пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом.

Проведенный анализ результатов показал, что в сравнении с практически здоровыми лицами у пациентов с ишемической болезнью сердца в межклеточной жидкости имеется снижение уровня *NO*, ИЛ-24, а так же повышение продукции ИЛ-10, ИЛ-22 и концентрации растворимых форм *CD28*, *CD80*, *CD152*.

На фоне однократного облучения культуры клеток цельной крови низкоинтенсивным микроволновым излучением частотой 1000 МГц у пациентов со стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом отмечено повышение продукции *NO* на 20,6 и 25,5%, ИЛ-24 на 18,6 и 33,6%, снижение внутриклеточного содержания каспазы-1 на 25,8 и 32,5%, повышение уровня ИЛ-10 на 3,5 и 3,1%, ИЛ-22 на 28,7 и 26,5%, увеличение уровня *CD28* на 3,6 и 3,9%, *CD80* на 6,8 и 5,7%, *CD152* на 9,4 и 11,3% соответственно. Кроме того, под влиянием облучения отмечается повышение в межклеточной жидкости уровня антиоксидантов на 49,2 и 37,1%.

**Ключевые слова.** ИБС, ИЛ-24, ИЛ-10, ИЛ-22, каспаза-1, антиоксиданты, реабилитация, *NO*, *CD152*.

**THE CONDITION OF THE PRODUCTION OF CYTOKINES, SOLUBLE CO-STIMULATORY  
MOLECULES, INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS AND NITRIC OXIDE IN PATIENTS  
WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BACKGROUND OF LOW-INTENSITY  
MICROWAVE THERAPY**

A.V. LOGATKINA, S.S. BONDAR, V.V. ARJNIKOV, I.V. TEREKHOV

*Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300012*

**Abstract.** The concentration of cytokines of the family IL-10 (IL-10, IL-22, IL-24), interferon-gamma, soluble forms of co-stimulatory molecules CD28, CD80, CD152, as well as NO was investigated in patients with coronary heart disease in interstitial fluid. In addition, the level of caspase-1, inducible and endothelial forms of NO synthasis (eNOS, iNOS), protein kinase AKT1 and AMPK and the total antioxidant activity from the cell culture supernatant were evaluated in the agranulocytic patients.

In the current study (*in vitro*) the impact on production of these mediators of low-intensity microwave radiation frequency of 1000 MHz, generated by an apparatus of low-intensity physiotherapy "Aquatone" was evaluated. Material of this study was whole venous blood of patients with angina pectoris and acute coronary syndrome. The analysis of the results revealed a reduced level of NO, IL-24, as well as increased production of IL-10, IL-22 and the concentration of soluble forms of CD28, CD80, CD152 in patients with coronary artery disease in the interstitial fluid in comparison with practically healthy persons.

At a single irradiation of cell cultures whole blood by low-intensity microwave radiation frequency of 1000 MHz in patients with angina pectoris and acute coronary syndrome there were an increasing of NO production by 20,6 and 25,5%, IL-24 by 18,6 and 33,6%, and a reduction in intracellular caspase-1 by 32,5 and 25,8%, as well as increasing of the levels of IL-10 by 3,5 and 3,1%, IL-22 by 28,7 and 26,5% and reduction of the levels of CD28 by 3,6 and 3,9%, CD80 6,8 and 5,7%, CD152 by 9,4 and 11,3%, respectively. In addition, in terms of irradiation there is an increase in interstitial fluid levels of antioxidants by 37,1 and 49,2%.

**Key words:** coronary heart disease, IL-24, IL-10, IL-22, NO, caspase-1, CD152, antioxidants, rehabilitation.

В настоящее время *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), является одной из основных причин смерти в экономически развитых странах. Заболеваемость ИБС возрастет по мере увеличения продолжительности жизни, определяя низкие показатели качества жизни больных пожилого и старческого возраста [1, 30]. Одним из патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития жизнеугрожающих осложнений, является субклинический воспалительный процесс, локализующийся в стенке сосуда и приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции и тромбообразованию [2, 3, 32]. Развивающаяся вследствие тромбоза коронарных артерий ишемия миокарда сопровождаемая гибелью сократительных миоцитов, приводит к развитию сердечной недостаточности, являясь причиной смерти таких больных [32].

В настоящее время считается, что одним из основных механизмов прогрессирования атеросклероза является сохранение провоспалительной активации макрофагов сосудистой стенки, обеспечивающих прогрессирование воспалительного процесса и активирующего сосудистый эндотелий, а так же гладкомышечные клетки, посредством продукции цитокинов, в частности *интерлейкинов* (ИЛ) *интерферона-гамма* (ИФН- $\gamma$ ), хемокинов и факторов роста [4, 5, 32, 33].

Нарушение баланса пролиферации и апоптоза клеток сопровождается гиперпластическим процессами в сосудистой стенке, приводящими к формированию атеросклеротических бляшек и снижению эластичности стенки [4]. В данных процессах центральную роль играет состояние внутриклеточного сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR*, регулирующего пролиферативный потенциал клеток, а так же уровень протеинкиназы *AMPK*, определяющий их метаболический статус [30].

При этом провоспалительная активация *иммунокомпетентных клеток* (ИКК) связывается с инфекционным процессом, в частности, вызываемым *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и др. Формирующиеся у таких больных нарушения процесса релаксации и антитромботической устойчивости эндотелия, как правило, предшествуют морфологическим изменениям стенки сосуда, сопровождая и усугубляя морфологические изменения в последующем [4, 36].

Одним из факторов, обеспечивающих в физиологических концентрациях комплексную защиту эндотелия, в частности, вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, оказывающего антитромботическое и противовоспалительное действие, тормозящего пролиферативные процессы в сосудистой стенке, является *оксид азота* (NO), синтез которого осуществляется при участии конститутивных NO-синтаз – клетками эндотелия, а так же индуцибельных – клетками крови, в частности моноцитами и нейтрофилами. При этом нарушение синтеза NO – одна из причин начала ИБС, его прогрессирования и клинической манифестации атеросклеротических процессов [6, 7].

Разработка методов повышения эффективности метаболических путей кардиомиоцитов и их устойчивости к стрессу, в том числе, реперфузионному повреждению, является актуальной научно-практической задачей [8, 9]. Так же актуальной научно-практической задачей является поиск методов повышения противовоспалительного потенциала иммунокомпетентных клеток, с целью минимизации сосудистого воспаления и замедления процессов атеросклероза [10-12].

Показано, что ряд физиотерапевтических факторов, в частности электромагнитные излучения миллиметрового и микроволнового диапазона обладают стресс-лимитирующим эффектом, обладают цитопротективным действием, оказывают иммуномодулирующие эффекты в отношении клеток цельной крови [11-14]. Кроме того, низкоинтенсивное микроволновое и миллиметровое излучение обладает способностью стимулировать продукцию клетками NO, оказывая соответствующее влияние на ферментативные системы, а так же за счет повышения активности синтезируемого медиатора, за счет воздействия излучения на резонансной частоте поглощения молекулы [12-15].

В частности, микроволновое излучение частотой 1000 МГц обладает выраженным регулирующим эффектом в отношении внутриклеточных сигнальных систем, в частности *MAPK/SAPK*, *JAK/STAT* и *PI3K/AKT/mTOR* сигнальных путей, стимулирующим действием на антиоксидантную и модулирующим влиянием на противовоспалительную активность клеток [12, 17-20].

Учитывая центральную роль иммунной системы в регуляции воспаления, контроле пролиферативных процессов и элиминации стареющих, а так же трансформированных клеток, представляется важным исследование описанных молекулярных механизмов в агранулоцитах цельной крови – ключевых участников и регуляторов саногенетических процессов в организме с позиций системного анализа [21].

**Цель исследования** – изучение содержания в клеточном микроокружении цитокинов семейства ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ , растворимых форм молекул межклеточных взаимодействий, синтаз NO, каспазы-1, протеинкиназ *AKT1* и *AMPK*, антиоксидантного потенциала, а так же исследование биологического эффекта микроволнового облучения клеток цельной крови больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами и пациентами, перенесшими инфекционно-воспалительный процесс.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включено 128 пациентов обоего пола в возрасте 47-65 лет (средний возраст 58,5 $\pm$ 5,5 лет). *Первую подгруппу* (СН) составили пациенты ( $n=32$ ) со стенокардией напряжения II-III функционального класса, проходившие плановое стационарное лечение в условиях кардиологического диспансера. Во *вторую подгруппу* (НС) включали пациентов ( $n=32$ ), посту-

павших в клинику с впервые возникшей стенокардией в течение месяца с момента ее появления, а так же больные с прогрессирующей стенокардией напряжения и стенокардией покоя.

Группу сравнения составили пациенты ( $n=64$ ) с бактериальной внебольничной пневмонией (ВП) нетяжелого течения, на 15-20 сутки заболевания, у которых при рентгенологическом исследовании отмечалось разрешение инфильтративных изменений, при этом уровень С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом в сыворотке крови, не превышал 15 мг/л. Группа контроля состояла из практически здоровых лиц обоего пола ( $n=40$ ) в возрасте 50-60 лет (средний возраст  $56,5 \pm 4,5$  года).

В ходе исследования, при поступлении пациентов в клинику в плазме крови определяли концентрацию интерлейкина (ИЛ)-10, ИЛ-22, ИЛ-24, растворимых форм молекул *CD28*, *CD80*, *CD152*, *NO*. В агранулоцитах оценивали уровень каспазы-1, а так же уровень 5` аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы (*AMPK*), протеинкиназы *AKT1*, индуцибельной (*iNOS*) и эндотелиальной (*eNOS*) формы синтазы оксида азота. В клеточных супернатантах оценивали общий уровень антиоксидантов (*АОХ*).

Исследование биохимических маркеров выполняли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*. При проведении анализа использовали наборы производства *BenderMedsystems (Австрия)*, *R&D Systems Inc. (США)*, *AssayPro (США)*.

Для проведения исследования внутриклеточных маркеров 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды *DMEM*. Подготовленные таким образом образцы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов), на частоте  $1000 \pm 0,01$  МГц (плотность потока энергии  $50 \text{ нВт/см}^2$ ) [13, 21-23].

После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат при  $37^\circ\text{C}$  с последующим выделением мононуклеаров на градиенте фиколл-верографина ( $\rho=1,077$ ) и приготовлением лизатов, для чего использовали 1 мл клеточной суспензии содержащих  $0,5 \cdot 10^7$  клеток. Подсчет клеток и анализ жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20 (Bio-Rad, США)*. Жизнеспособность клеток составляла не менее 90%.

Статистическая обработка осуществлялась в программе *Statistica 6,0*. В ходе исследования определяли такие показатели, как: среднее выборочное ( $x$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Количественные значения представляли в виде  $M \pm SD$ . Статистическую значимость различий ( $p$ ) оценивали с использованием *H*-критерия Краскела-Уоллиса. Статистическую значимость различий в связанных выборках оценивали с помощью критерия знаков.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень исследованных факторов в группах представлен в табл.1.

Таблица 1

**Содержание исследованных факторов в группах**

Фактор	Группы							
	Контроль		СН		НС		Сравнение	
	$x$	$SD$	$x$	$SD$	$x$	$SD$	$x$	$SD$
<b>ИЛ-10</b>	13,98	2,4	16,58	2,95	17,54	1,21	14,62	2,15
<b>ИЛ-22</b>	1,04	0,38	1,87	0,44	1,89	0,55	1,4	0,27
<b>ИЛ-24</b>	2,81	0,49	1,48	0,29	1,71	0,22	1,53	0,16
<b>ИНФ-<math>\gamma</math></b>	4,02	0,51	3,67	1,17	3,62	1,25	3,39	0,34
<b>sCD80</b>	5,74	3,09	5,9	1,25	6,1	0,85	6,27	1,46
<b>sCD28</b>	23,69	2,56	17,6	6,56	12,31	3,49	7,06	1,23
<b>sCD152</b>	1,77	0,83	3,21	0,6	2,87	0,55	3,77	0,4
<b>AMPK</b>	1,32	0,13	1,27	0,42	1,35	0,28	1,44	0,21
<b>AKT1</b>	2,26	0,14	2,43	0,39	2,59	0,46	2,15	0,24
<b>NO</b>	2,74	0,12	2,42	0,28	2,3	0,3	2,68	0,09
<b>АОХ</b>	1,65	0,14	1,47	0,21	1,65	0,11	1,53	0,06
<b>eNOS</b>	9,74	2,48	7,69	1,43	8,63	1,78	14,27	2,2
<b>iNOS</b>	7,05	1,34	7,63	0,8	4,77	1,05	5,36	0,71
<b>Каспаза-1</b>	1,58	0,59	1,02	0,14	0,77	0,27	0,8	0,24

Проведенный анализ выявил статистически значимые межгрупповые различия средних значений исследованных факторов, за исключением концентрации протеинкиназы *AMPK* ( $H=7,1$ ;  $p=0,069$ ). При этом, в группах наблюдались статистически значимые различия концентрации ИЛ-10 ( $H=16,3$ ;  $p=0,001$ ), ИЛ-22 ( $H=16,7$ ;  $p=0,0008$ ), ИЛ-24 ( $H=24,9$ ;  $p=0,00001$ ), ИНФ- $\gamma$  ( $H=4,3$ ;  $p=0,22$ ), *sCD80* ( $H=22,4$ ;  $p=0,001$ ), *sCD28* ( $H=34,4$ ;  $p=0,00001$ ), *CD152* ( $H=24,8$ ;  $p=0,0001$ ), *AKT1* ( $H=13,3$ ;  $p=0,04$ ), *NO* ( $H=14,9$ ;  $p=0,019$ ),

*AOX* ( $H=10,7$ ;  $p=0,013$ ), *eNOS* ( $H=25,8$ ;  $p=0,00001$ ), *iNOS* ( $H=24,4$ ;  $p=0,00001$ ), каспазы-1 ( $H=13,6$ ;  $p=0,0035$ ).

Проведенный анализ показал, что у больных из группы СН уровень ИЛ-10 превышал контрольные значения на 18,6% ( $p=0,066$ ), ИЛ-22 на 79,8% ( $p=0,026$ ), при этом уровень ИЛ-24 у таких больных был снижен в сравнении с контролем на 47,4% ( $p=0,0003$ ), а ИФН- $\gamma$  на 8,8% ( $p=0,4$ ). У больных с НС, в сравнении с контролем, отмечалось повышение уровня ИЛ-10 на 25,5% ( $p=0,0065$ ), ИЛ-22 на 81,1% ( $p=0,0065$ ), при снижении продукции ИЛ-24 на 39,1% ( $p=0,062$ ), а ИФН- $\gamma$  на 9,9% ( $p=0,37$ ). В группе сравнения уровень ИЛ-10 был повышен на 4,56% ( $p=0,6$ ), а ИЛ-22 на 34,1% ( $p=0,4$ ), при этом в сравнении с контролем, продукция ИЛ-24 была снижена на 45,6% ( $p=0,00003$ ), а ИФН- $\gamma$  на 15,7% ( $p=0,3$ ).

Уровень костимуляторных молекул *CD28* у пациентов с СН был снижен на 25,7% ( $p=0,19$ ), при этом концентрация *CD80* была повышена на 2,7% ( $p=0,001$ ), а *CD152* на 81,1% ( $p=0,021$ ). У пациентов с НС, уровень *CD28* был снижен на 48,0% ( $p=0,0057$ ), при повышении *CD80* и *CD152* на 6,2 ( $p=0,004$ ) и 62,1% ( $p=0,011$ ) соответственно. В группе сравнения отмечалось повышение уровня *CD152* на 112,9% ( $p=0,0001$ ), *CD80* на 9,2% ( $p=0,0001$ ), при этом уровень *CD28* у таких больных был снижен на 70,2% ( $p=0,0001$ ). На этом фоне у обследованных больных с СН отмечалось снижение продукции *NO* на 11,8% ( $p=0,0007$ ), а антиоксидантного статуса на 10,6% ( $p=0,088$ ). В группе НС снижение уровня *NO* составило 16,2% ( $p=0,00004$ ), на фоне увеличения *AOX* на 0,19% ( $p=0,7$ ). В группе сравнения отмечено снижение уровня *NO* на 2,1% ( $p=0,8$ ) и *AOX* на 7,3% ( $p=0,015$ ).

Проведенный анализ так же показал, что в агранулоцитах цельной крови больных из группы СН уровень *eNOS*, в среднем, был ниже уровня здоровых лиц на 21,1% ( $p=0,24$ ), а уровень *iNOS* – был в среднем на 8,3% выше ( $p=0,7$ ). У пациентов из группы НС, уровни *eNOS* и *iNOS* были ниже контрольных на 11,3 ( $p=0,7$ ) и 32,3% ( $p=0,00001$ ) соответственно. В группе сравнения, уровень *eNOS* превышал контрольные в среднем на 46,5% ( $p=0,0001$ ), тогда как содержание *iNOS* было ниже контрольных показателей в среднем на 2,1% ( $p=0,0002$ ). Кроме этого в агранулоцитах пациентов с СН отмечено снижение уровня протеинкиназы *AMPK* на 3,9% ( $p=0,75$ ), при увеличении содержания *AKT1* на 7,4% ( $p=0,6$ ). У больных с НС, уровень исследованных протеинкиназ был повышен в среднем на 2,4 ( $p=0,7$ ) и 14,4% ( $p=0,14$ ) соответственно. В группе сравнения, уровень *AMPK* был выше на 9,1% ( $p=0,43$ ), а *AKT1* ниже в среднем на 4,7% ( $p=0,8$ ). Уровень каспазы-1 у пациентов с СН, по сравнению с практически здоровыми лицами, был в среднем снижен на 35,8% ( $p=0,44$ ), в группе НС – на 51,4% ( $p=0,0001$ ), у пациентов группы сравнения – на 49,7% ( $p=0,000001$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что ИБС протекает на фоне повышения продукции ИЛ-10 и ИЛ-22, увеличения циркуляции растворимых форм рецепторных молекул *CD152* и *CD80*, повышения внутриклеточного содержания протеинкиназы *AKT1*. Для таких больных так же характерно снижение продукции ИЛ-24, ИФН- $\gamma$ , концентрации растворимой формы *CD28*, продукции *NO* и внутриклеточного содержания каспазы-1.

Вместе с тем, нестабильное течение ИБС, в сравнении со стабильным течением заболевания, ассоциировалось со снижением *iNOS* и повышением внутриклеточного уровня *AMPK*, наблюдавшееся на фоне более выраженного повышения уровня ИЛ-10 и ИЛ-22, а так же экспрессии *CD80*, менее выраженного, чем в группе СН, повышения экспрессии *CD152*, на фоне более глубокого снижения продукции *NO*, экспрессии *CD28* и уровня ИФН- $\gamma$ . Таким образом, утяжеление клинической формы ИБС ассоциировано со снижением продукции *NO*, активацией провоспалительных и сопровождающих их, противовоспалительных механизмов, а так же сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR* и снижением содержания в клетке синтаз *NO*.

Уровень исследованных факторов на фоне облучения культуры клеток цельной крови обследованных пациентов низкоинтенсивным микроволновым излучением представлен в табл. 2.

Содержание исследованных факторов в группах после облучения

Фактор	Группы							
	Контроль		СН		НС		Сравнение	
	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>	<i>x</i>	<i>SD</i>
<b>ИЛ-10</b>	14,0	2,4	16,64	2,95	17,6	1,23	14,64	2,15
<b>ИЛ-22</b>	1,08	0,38	1,93	0,44	1,94	0,55	1,45	0,25
<b>ИЛ-24</b>	2,85	0,49	1,51	0,29	1,77	0,22	1,58	0,16
<b>ИФН-<math>\gamma</math></b>	4,07	0,51	3,7	1,16	3,65	1,25	3,44	0,34
<b><i>sCD80</i></b>	25,79	3,09	5,94	1,25	6,14	0,84	6,33	1,46
<b><i>sCD28</i></b>	23,73	2,56	17,66	6,55	12,36	3,49	7,11	1,23
<b><i>sCD152</i></b>	1,8	0,83	3,24	0,6	2,91	0,55	3,82	0,4
<b><i>AMPK</i></b>	1,28	0,13	1,24	0,43	1,33	0,28	1,41	0,22
<b><i>AKT1</i></b>	2,21	0,14	2,4	0,39	2,57	0,46	2,13	0,24
<b><i>NO</i></b>	2,79	0,12	2,47	0,27	2,35	0,3	2,75	0,09
<b><i>AOX</i></b>	1,69	0,14	1,55	0,21	1,71	0,11	1,58	0,06
<b><i>eNOS</i></b>	9,78	2,48	7,72	1,43	8,66	1,78	14,31	2,2
<b><i>iNOS</i></b>	7,08	1,34	7,66	0,8	4,81	1,04	5,4	0,71
<b>Каспаза-1</b>	1,55	0,58	0,99	0,14	0,75	0,27	0,75	0,24

Проведенный анализ показал, что на фоне однократного облучения культуру клеток цельной крови больных со СН уровень ИЛ-10 повышался на 3,54% ( $p=0,011$ ), ИЛ-22 на 28,7% ( $p=0,011$ ), ИЛ-24 на 18,6% ( $p=0,011$ ), а ИФН- $\gamma$  на 8,2% ( $p=0,011$ ). В группе НС под влиянием облучения отмечалось повышение продукции ИЛ-10 на 3,14% ( $p=0,011$ ), ИЛ-22 на 26,5% ( $p=0,011$ ), ИЛ-24 на 33,6% ( $p=0,011$ ), а ИФН- $\gamma$  на 7,2% ( $p=0,011$ ). В группе сравнения уровень ИЛ-10 возрос на 1,84% ( $p=0,011$ ), ИЛ-22 на 41,6% ( $p=0,011$ ), ИЛ-24 на 37,3% ( $p=0,011$ ), а ИФН- $\gamma$  на 14,7% ( $p=0,011$ ). В контрольной группе СВЧ-стимулированный прирост ИЛ-10 составил 1,36% ( $p=0,011$ ), ИЛ-22 – 34,6% ( $p=0,011$ ), ИЛ-24 – 15,3% ( $p=0,011$ ), ИФН- $\gamma$  – 9,7% ( $p=0,011$ ).

Уровень растворимой формы костимуляторной молекулы *CD28* под влиянием облучения в группе СН повышался на 3,6% ( $p=0,011$ ), *CD80* на 6,8% ( $p=0,011$ ), а *CD152* на 9,35% ( $p=0,011$ ). В группе НС отмечалось повышение уровня *CD28* на 4,0% ( $p=0,011$ ), при увеличении *CD80* и *CD152* на 5,7 ( $p=0,011$ ) и 11,3% ( $p=0,011$ ) соответственно. В группе сравнения отмечалось повышение концентрации растворимой формы *CD152* на 12,8% ( $p=0,011$ ), *CD80* на 9,2% ( $p=0,011$ ), при сокращении уровня *CD28* на 7,7% ( $p=0,011$ ). В контрольной группе СВЧ-стимулированный прирост *CD28* составил 1,6% ( $p=0,011$ ), *CD80* – 7,5% ( $p=0,011$ ), *CD152* – 15,2% ( $p=0,011$ ).

На этом фоне в группе СН отмечалось повышение продукции *NO* в среднем на 20,7% ( $p=0,011$ ), а *AOX* на 49,2% ( $p=0,011$ ). В группе НС рост концентрации *NO* составил в среднем 25,1% ( $p=0,011$ ), при увеличении показателя *AOX* на 37,1% ( $p=0,011$ ). В группе сравнения отмечено повышение уровня *NO* на 24,7% ( $p=0,011$ ), на фоне роста уровня *AOX* на 35,6% ( $p=0,011$ ). В группе контроля продукция *NO* возросла на 19,4% ( $p=0,011$ ), а *AOX* на 25,5% ( $p=0,011$ ).

Проведенный анализ показал, что в агранулоцитах пациентов группы СН, под влиянием микроволнового излучения, уровень *eNOS* в среднем повышался на 4,7% ( $p=0,011$ ), а уровень *iNOS* – на 4,2% ( $p=0,011$ ). В группе НС, под влиянием СВЧ-излучения, уровень *eNOS* и *iNOS* возрастал на 3,6 ( $p=0,011$ ) и 8,9% ( $p=0,011$ ) соответственно. В группе сравнения уровень *eNOS* повышался на 3,1% ( $p=0,011$ ), а *iNOS* на 7,6% ( $p=0,011$ ). Вместе с тем, в облученных культурах отмечалось снижение внутриклеточного уровня отдельных маркеров. В частности, в агранулоцитах пациентов группы СН, содержание *AMPK* сократилось на 24,6% ( $p=0,011$ ), *AKT1* на 12,4% ( $p=0,011$ ), при уменьшении уровня каспазы-1 на 25,8% ( $p=0,011$ ). В группе НС в уровень исследованных факторов в агранулоцитах был снижен в среднем на 20,3% ( $p=0,011$ ), 7,7% ( $p=0,011$ ) и 32,5% ( $p=0,011$ ) соответственно. В группе сравнения, содержание *AMPK* было снижено на 22,5% ( $p=0,011$ ), *AKT1* на 11,6% ( $p=0,011$ ), а каспазы-1 на 65,8% ( $p=0,011$ ). В группе контроля уровень *AMPK* под влиянием облучения снижался на 30,3% ( $p=0,011$ ), *AKT1* – на 21,3% ( $p=0,011$ ), а каспазы-1 на 21,5% ( $p=0,011$ ).

Соотношение средних значений уровней исследованных маркеров патологического процесса в группах представлено на рис.

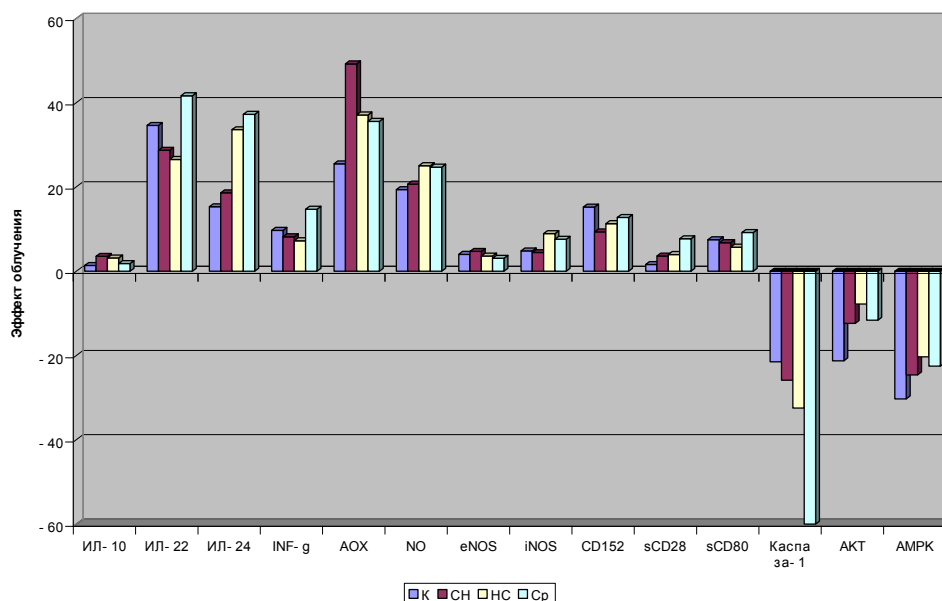


Рис. Соотношение эффектов микроволнового излучения в группах  
 Примечание: по оси ординат – эффект облучения (%)

Таким образом, проведенный анализ показал, что однократное облучение культуры клеток цельной крови сопровождается в большей степени повышением уровня ИЛ-22, ИЛ-24, антиоксидантного статуса, продукции *NO*, а так же повышением экспрессии на клетках корцептора *CD152*. При этом повышение антиоксидантного статуса более выражено у пациентов из группы CH, а ИЛ-24 и *NO* у пациентов с HC. Так же, уровень *eNOS* более выражено возрастает у пациентов с CH, а *iNOS* – в группе HC. Вместе с тем, микроволновое облучение способствует снижению внутриклеточного уровня в агранулоцитах каспазы-1, и протеинкиназы *AMPK* и *AKT1*. Проведенный анализ показал, что уровень каспазы-1 в большей степени снижается у пациентов из группы сравнения и HC, *AKT1* и *AMPK* у больных из группы CH и группы сравнения.

В настоящем исследовании, у больных с ИБС отмечено снижение продукции *оксида азота*, сопровождающееся дефицитом конститутивных и индуцибельных синтаз *оксида азота*. При этом для больных HC, характерно более выраженное снижение продукции *NO* на фоне уменьшения внутриклеточного уровня как индуцибельной, так и конститутивной форм синтаз *оксида азота*.

В проведенном исследовании на фоне провоспалительной активации и снижения уровня *NO*, так же выявлено повышение внутриклеточного уровня протеинкиназы *AKT1*, увеличивающееся у пациентов с нестабильным течением заболевания. При этом *AKT1* являясь одним из ключевых факторов *PI3K/AKT/mTOR*-сигнального пути, отвечает за регуляцию таких процессов, как пролиферация, метаболизм глюкозы, ангиогенез. Повышение активности данного сигнального пути, в особенности у больных с нестабильным течением заболевания, на фоне провоспалительной стимуляции цитокинами, определяет формирование пролиферативных стимулов.

Так же у обследованных больных имеет место повышение активности протеинкиназы *AMPK*, осуществляющей регуляцию энергетического метаболизма клетки, обеспечивая мобилизацию энергии за счет угнетения энергетически емких процессов, таких как синтез белка и жирных кислот, стимулируя катаболические процессы, связанные с распадом жирных кислот, усиливая транспорт глюкозы в клетку. Активация данной протеинкиназы осуществляется в случае энергетического дефицита, в частности, смещения равновесия АТФ/АДФ в сторону последнего. Таким образом, повышение уровня *AMPK* у пациентов с HC, очевидно, определяется внутриклеточным энергетическим дефицитом и направлено на мобилизацию энергии.

Протекая на фоне активации провоспалительных механизмов иммунного ответа, у таких больных имеет место активация противовоспалительной системы, в частности, у пациентов с ИБС, в сравнении с практически здоровыми лицами повышается продукция ИЛ-10 и ИЛ-22, особенно у пациентов с нестабильным течением заболевания. У больных с HC, уровень ИЛ-22 существенно превышает таковой у пациентов со стабильной формой заболевания, а так же у перенесших инфекционно-воспалительный процесс. Кроме того, проведенный анализ показал, что у больных с ИБС, в сравнении с практически здоровыми лицами, имеет место снижение продукции ИЛ-24 и ИФН- $\gamma$ , определяющих антипролиферативную клеточную стратегию. Указанное обстоятельство определяет повышение пролиферативной стимуляции клеток цельной крови у обследованных больных.



Ограничению провоспалительной стимуляции, в частности продукции цитокинов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1 $\alpha$  и  $\beta$ , ИЛ-18) способствует снижение уровня каспазы-1 у обследованных больных, как в основной группе, так и группе сравнения. Можно полагать, что одним из саногенетических механизмов ограничения провоспалительной активации, является снижение уровня каспазы-1 под влиянием цитокинов семейства ИЛ-10.

На фоне воздействия на клетки провоспалительных цитокинов отмечается повышение экспрессии на иммунокомпетентных клетках молекул *CD152* и *CD80*, что определяет торможение иммунного ответа. Наиболее выражено такое повышение у пациентов группы сравнения. При этом нестабильное течение ИБС, в отличие от СН, сопровождается повышением экспрессии *CD80* в большей степени, чем *CD152*. Таким образом активация АПК отмечающаяся у больных в группе СН, сопровождается также активацией Т-клеток и поддержанием иммунного ответа. однако в целом, у обследованных больных отмечается дезактивирующий характер взаимодействий Т-лимфоцитов и АПК. Проведенный анализ так же показал, что межклеточные взаимоотношения у обследованных больных, протекают на фоне снижения антиоксидантного потенциала межклеточной среды, в особенности у пациентов из группы СН.

Проводимое на этом фоне облучение культуры клеток микроволновым излучением сопровождается повышением внутриклеточного уровня как индуцибельной, так и конститутивной синтаза *оксида азота* и продукции самого *NO*. Кроме того, облучение способствует дальнейшему снижению внутриклеточного уровня каспазы-1, а, следовательно, синтеза провоспалительных цитокинов семейства ИЛ-1. Так же облучение способствует снижению активности протеинкиназы *AKT1*, т.е. ограничению пролиферативного потенциала иммунокомпетентных клеток цельной крови. Снижение под влиянием микроволн активности *AMPK* является следствием повышения уровня внутриклеточной энергетике и накопления в клетке АТФ. Указанные эффекты наиболее сильно проявляются у практически здоровых лиц.

Кроме того, саногенетические эффекты микроволн проявляются повышением продукции ИЛ-22, ИЛ-24 и ИФН- $\gamma$ , способствующих ограничению провоспалительных и пролиферативных процессов. Стимуляция экспрессии *CD152*, так же способствует ограничению провоспалительной активации ИКК. Кроме этого, микроволновое облучение способствует повышению антиоксидантного статуса клеток цельной крови. Выявленные эффекты облучения, способствующие ограничению пролиферативной активности, стабилизации метаболического и энергетического баланса клетки, очевидно, реализуются с участием *MAPK/SAPK*, *JAK/STAT* и *AKT/mTOR*-сигнальных путей, чувствительных к микроволновому излучению [12, 13, 24, 25, 30].

Таким образом, эффекты микроволнового облучения клеток цельной крови реализуются за счет модуляции внутриклеточных процессов, и проявляются повышением уровня продукции *NO*, провоспалительных цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-22, а так же цитокинов, ограничивающих пролиферативную активность клеток – ИЛ-24. Принимая во внимание особенности биологического эффекта микроволн на активность *MAPK/SAPK*-сигнального пути и стимуляцию повышения внутриклеточного уровня фосфорной формы *p38MAPK* под влиянием облучения, наблюдающееся повышение концентрации ИЛ-24 в клеточном супернатанте, очевидно, определяется повышенной активностью указанного сигнального пути [34, 35]. Это же обстоятельство, очевидно, определяет цитостатические эффекты микроволн, наблюдаемые *in vitro* [26].

Кроме того, облучение стимулирует усиление антиоксидантной защиты, способствуя понижению активности ИКК, за счет торможения межклеточных взаимодействий АПК и эффекторных ИКК у пациентов с ИБС. Формирующиеся эффекты микроволнового облучения могут наследоваться в поколениях соматических клеток за счет эпигенетических механизмов, влияние на которые оказывает низкоинтенсивное микроволновое излучение [27, 28].

#### **Выводы.**

1. Ишемическая болезнь сердца сопровождается повышением продукции ИЛ-10, ИЛ-22, снижением продукции ИЛ-24 и ИФН- $\gamma$ . В агранулоцитах цельной крови таких больных отмечается снижение уровня индуцибельной и эндотелиальной форм синтаз *оксида азота*, в клеточных супернатантах отмечается дефицит *NO*.

2. Нестабильное течение ИБС, в сравнении с пациентами с субклиническим воспалением, и стабильным течением, отличается максимальным уровнем продукции ИЛ-10, ИЛ-22, а так же внутриклеточным содержанием в агранулоцитах протеинкиназы *AKT1*, а так же минимальной продукцией *NO*, на фоне минимального внутриклеточного уровня каспазы-1, и *iNOS*. Стабильное течение ИБС отличается минимальным внутриклеточным уровнем *eNOS*, *AMPK*, сниженной концентрацией в клеточных супернатантах ИЛ-24, а так же антиоксидантов.

3. Субклиническое течение инфекционно-воспалительного процесса характеризуется снижением внутриклеточного уровня *AKT1*, *iNOS*, повышением содержания в клетке *AMPK* и *eNOS*. Кроме того у таких пациентов отмечается выраженное снижение продукции ИФН- $\gamma$ , уровня *CD28*, а так же существенное повышение уровня растворимой формы молекул *CD152*, *CD80*, на фоне минимального повышения продукции ИЛ-10 и снижения *NO*.

4. Облучение культуры клеток цельной крови микроволновым излучением сопровождается повышением продукции *NO*, усилением антиоксидантного потенциала, повышением продукции ИЛ-22 и ИЛ-24, а так же усилением экспрессии *CD152*. Облучение так же стимулирует антипролиферативные эффекты, снижая в клетках уровень протеинкиназы *AKT1*, способствует ограничению провоспалительной активации клеток за счет снижения в клетках содержания каспазы-1.

#### Литература

1. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. Москва: «Геотар-Медиа», 2007. 1232 с.
2. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // Внутренняя медицина. 2008. №2(8). С. 36–41.
3. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 2-1 (90). С. 165–170.
4. Арлеевский И.П., Чернова О.А., Ганеева Л.А. Микоплазменные инфекции и инфаркт миокарда // Российский кардиологический журнал. 2003. № 4. С. 16–23.
5. Роль воспаления в развитии неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, на фоне нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета / Беленькова Ю.А., Каретникова В.Н., Дяченко А.О. [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2014. №8 (112). С. 84–91.
6. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Аржников В.В., Терехов И.В. Иммунонейроэндокринные взаимосвязи у пациентов с ишемической болезнью сердца // Электронный научный журнал APRIORI. Серия: Естественные и технические науки (электронный ресурс). 2015. № 6. URL: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>.
7. Лычкова А.Э. Оксид азота и вегетативная нервная система // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 72–95.
8. Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / под ред. И.Н. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 304 с.
9. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 4. С. 7–9.
10. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса / Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2012. № 4-2. С. 371–375.
11. Хадарцева К.А., Беляева Е.А., Борисова О.Н., Атлас Е.Е. Возможности внешнего управления физиологическими и патологическими процессами в организме человека (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf> (дата обращения: 28.09.2015). DOI: 10.12737/13371.
12. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения / Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л. [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т.1. № 5. С. 34–37.
13. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Собченко А.А. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 71–77.
14. Регуляция свободнорадикальных процессов моделирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток / Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В. и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 77–79.
15. Терагерцовое излучение на частоте 400 ГГц оксида азота и агрегационная активность тромбоцитов больных нестабильной стенокардией / Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Тупикин В.Д. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2006. № 5-6. С. 1–5.
16. Поддержание структуры водного матрикса – важнейший механизм гомеостатической регуляции в живых системах (концептуальная модель и ее базовое экспериментальное обоснование) / Бриль Г.Е., Петросян В.И., Сеницын Н.И. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2000. №2. С. 29–31.
17. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / Терехов И.В., Солдухин К.А., Никифоров В.С. [и др.] // Физиотерапевт. 2013. №1. С. 26–32.
18. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-57. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.

19. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии / Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О. [и др.] // Цитокины и воспаление. 2012. Т.11. №4, С. 67–72.
20. Терехов И.В., Бондарь С.С. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на состояние противовирусной защиты клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и у здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 55–60.
21. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / Стародубов В.И. и др.; под ред. Хадарцева А.А., Еськова В.М., Яшина А.А., Козырева К.М.. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
22. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502/ Власкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л. [и др.] № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.: ил.
23. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования не-теплого СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // Физиотерапевт. 2011. №4. С. 12–17.
24. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. №10(4). С. 737–741.
25. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т.14, №6. С. 541–544.
26. Морфофункциональные аспекты противоопухолевого эффекта низкоинтенсивного микроволнового резонансного излучения в эксперименте / Гудцова Т.Н., Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 11. С. 595–600.
27. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процесс дегидратационной самоорганизации гистона H1 / Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О. [и др.] // Фундаментальные исследования. 2013. № 3(часть 1). С. 27–31.
28. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного поля на структурообразование коровых гистонов H3.2 и H4 / Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О. [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. № 5. С. 36–41.
29. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // *Circulation*. 2007. №115. P. 1285–1295.
30. Hardie D.G., Hawley S.A. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited // *BioEssays*. 2001. №23. P. 1112–1119.
31. Li M.C., He S.H. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. 2004. №10(5). P. 620–625.
32. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. [et al.] European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J Hypertens*. 2009. №27(11). P. 2121–2158.
33. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. [et al.] Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture // *Circul*. 1995. №90. P.775–778.
34. Otkjaer K., Holtmann H., Kragstrup T.W. [et al.] The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA // *PLoS One*. 2010. №5. P.8671.
35. Poindexter N.J., Walch E.T., Chada S., Grimm E.A. Cytokine induction of interleukin-24 in human peripheral blood mononuclear cells // *J Leukoc Biol*. 2005. №78(3). P. 745–752.
36. Miyazaki M., Babazono A., Kadowaki K. [et al.] Is Helicobacter pylori infection a risk factor for acute coronary syndromes? // *J Infect*. 2006. №52(2). P. 86–91.

#### References

1. Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Belenkova YN, Oganova RG. Moscow: «Geotar-Media». 2007. Russian.
2. Biletskiy SV, Biletskiy SS. Endotelial'naya disfunktsiya i patologiya serdechno-sosudistoy sistemy. *Vnutrennyaya meditsina*. 2008;2(8):36-41. Russian.
3. Koryakina LB, Pivovarov YI, Kuril'skaya TE. Disfunktsiya sosudistogo endoteliiya pri arterial'noy gipertonii i ishemicheskoy bolezni serdtsa (obzor literatury). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2-1(90):165-70. Russian.
4. Arleevskiy IP, Chernova OA, Ganeeva LA. Mikoplazmennye infektsii i infarkt miokarda. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2003;4:16-23. Russian.

5. Belen'kova YA, Karetnikova VN, Dyachenko AO, et al. Rol' vospaleniya v razvitii neblagopriyatnogo prognoza u bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST, podvergshikhся chreskoznomu koronar-nomu vmeshatel'stvu, na fone narushennoy tolerantnosti k glyukoze i sakharnogo diabeta. Rossiyskiy kardiolo-gicheskiy zhurnal. 2014;8(112):84-91. Russian.
6. Bondar' SS, Logatkina AV, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Immunoneyroendokrinnye vzaimosvyazi u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. Elektronnyy nauchnyy zhurnal APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki (elektronnyy resurs). 2015;6: [about 8 p.] Available from: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terekhov.pdf>. Russian.
7. Lychkova AE. Oksid azota i vegetativnaya nervnaya sistema. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44(1):72-95. Russian.
8. Reabilitatsiya pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy. Pod red. Makarovoy IN. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. Russian.
9. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinerge-tiki. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:7-9. Russian.
10. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, et al. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4-2:371-5. Russian.
11. Khadartseva KA, Belyaeva EA, Borisova ON, Atlas EE. Vozmozhnosti vneshnego upravleniya fizi-ologicheskimi i patologicheskimi protsessami v organizme cheloveka (kratkiy obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Sep 28];3 Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E20153/5244.pdf>. DOI. 10.12737/13371. Russian.
12. Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, et al. Molekulyarnye mekhanizmy immunoreabilitatsii pri ispol'zovanii nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy. 2011;1(5):34-7. Russian.
13. Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolicheskie efekty nizko-intensivnoy detsimetrovoy fizioterapii pri arterial'noy gipertonii. Vestnik novykh medi-tsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):71-7. Russian.
14. Savin EI, Khadartsev AA, Ivanov DV, et al. Regulyatsiya svobodnoradikal'nykh protsessov modeli-ruyushchim vozdeystviem elektromag-nitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;5:77-9. Russian.
15. Kirichuk VF, Andronov EV, Tupikin VD, et al. Teragertsovoe izluchenie na chastote 400 GGts oksida azota i agregatsionnaya aktivnost' trombotsitov bol'nykh nestabil'noy stenokardiey. Biomeditsinskaya radioe-lektronika. 2006;5-6:1-5. Russian.
16. Brill' GE, Petrosyan VI, Sinitsyn NI, et al. Podderzhanie struktury vodnogo matriksa – vazhneyshiy mekhanizm gomeostaticheskoy regulyatsii v zhivykh sistemakh (kontseptual'naya model' i ee bazovoe eksperimen-tal'noe obosnovanie). Biomeditsinskaya radioelektronika. 2000;2:29-31. Russian.
17. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS et al. Osobennosti biologicheskogo effekta nizkointen-sivnogo SVCh-oblucheniya v usloviyakh antigennoy stimulyatsii mononuklearov tsel'noy krovi. Fizioterapevt. 2013;1:26-32. Russian.
18. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvaleshtentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya. Vest-nik novykh meditsinskikh tekhnologiy. (Elektronnoe izdanie). 2014 [cited 2014 Jun 30];1. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025. Russian.
19. Terekhov IV, Solodukhin KA, Itskovich VO, et al. Osobennosti biologicheskogo deystviya nizkoin-tensivnogo SVCh-izlucheniya na produktsiyu tsitokinov kletkami tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii. Tsitokiny i vospalenie. 2012;11(4):67-72. Russian.
20. Terekhov IV, Bondar' SS. Osobennosti biologicheskogo deystviya nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya na sostoyanie protivovirusnoy zashchity kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i u zdo-rovyykh lits. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):55-60. Russian.
21. Starodubov VI, et al. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i ob-rabotka informatsii). Pod red. Khadartseva AA, Es'kova VM, Yashina AA, Kozyreva KM. Tula: OOO RIF «IN-FRA»; 2008. Russian.
22. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, et al. Sposob terapevticheskogo vozdeystviya na biologicheskie ob"ekty elektromagnitnymi volnami i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya: pat. 2445134 Ros. Federatsiya: MPK: A61N500, A61N502/ № 2010138921/14;8. Russian.
23. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Issledovanie vozmozhnosti ispol'zovaniya neteplovogo SVCh-izlucheniya v reabilitatsionnom periode u bol'nykh vnebol'nichnoy pnevmoniey. Fizioterapevt. 2011;4: 12-17. Russian.
24. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10(4):737-41. Russian.

25. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. *Meditinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.
26. Gudtskova TN, Zhukova GV, Garkavi LK, et al. Morfofunktsional'nye aspekty protivopukholevogo effekta nizkointensivnogo mikrovolnovogo rezonansnogo izlucheniya v eksperimente. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010;150(11):595-600. Russian.
27. Brill' GE, Egorova AV, Bugaeva IO, et al. Vliyanie nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya na protsess degidratatsionnoy samoorganizatsii gistona N1. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;3(1):27-31. Russian.
28. Brill' GE, Egorova AV, Bugaeva IO, et al. Vliyanie nizkointensivnogo elektromagnitnogo polya na strukturoobrazovanie korovykh gistonov N3.2 i N4. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2013;5:36-41. Russian.
29. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-95.
30. Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bio-Essays*. 2001;23:1112-9.
31. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2004;10(5):620-5.
32. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
33. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circul*. 1995;90:775-8.
34. Otkjaer K, Holtmann H, Kragstrup TW, et al. The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA // *PLoS One*. 2010;5:8671.
35. Poindexter NJ, Walch ET, Chada S, Grimm EA. Cytokine induction of interleukin-24 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol*. 2005;78(3):745-52.
36. Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, et al. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J Infect*. 2006;52(2):86-91.

**Библиографическая ссылка:**

Логаткина А.В., Бондарь С.С., Аржников В.В., Терехов И.В. Продукция цитокинов, растворимых форм костимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). DOI: 10.12737/18560.

**ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В АГРАНУЛОЦИТАХ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ОТ УРОВНЯ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ПРОТЕИНКИНАЗЫ P38 НА ФОНЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ**

С.С. БОНДАРЬ, А.В. ЛОГАТКИНА, И.В. ТЕРЕХОВ

*Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, Россия, 300012*

**Аннотация.** Исследованы молекулярные показатели, отражающие состояние стресс-лимитирующих систем мононуклеарных лейкоцитов цельной крови, а так же влияние на эти системы низкоинтенсивного СВЧ-излучения у пациентов с ишемической болезнью сердца. В работе оценивалась концентрация в клетках компонентов *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути, белков теплового шока (БТШ27, БТШ70, БТШ90), концентрация антиоксидантов и перекисей в зависимости от уровня фосфорилирования терминальной протеинкиназы *MAPK/SAPK*-сигнального пути – *p38*.

Результаты исследования. У пациентов с ишемической болезнью сердца установлена зависимость уровня исследованных факторов от степени фосфорилирования *p38*. Показана чувствительность *p38* к воздействию низкоинтенсивного СВЧ-излучения, проявляющаяся повышением уровня ее фосфорилирования в облученных культурах. Кроме того, в исследовании выявлена чувствительность к низкоинтенсивному СВЧ-облучению содержания в мононуклеарах фосфорилированных форм протеинкиназ *AMPK, AKT1, p70S6K1*, а так же антиоксидантного статуса и протеина *p53*, зависящая от исходного содержания в клетке фосфорилированной формы *p38*. Выявлена способность микроволнового излучения снижать содержание в клетках протеинкиназы *AKT* и *p70* более выраженная при высоком уровне фосфорилирования *p38*.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, *p38, AMPK, AKT1, p70S6K1*, антиоксиданты, микроволны.

**DEPENDENCE OF THE CONTENT OF INDIVIDUAL MOLECULES IN AGRANUCOCYTES OF WHOLE BLOOD AT CORONARY HEART DISEASE FROM THE LEVEL OF PHOSPHORYLATION OF PROTEIN KINASE R 38 IN TERMS OF LOW INTENSITY MICROWAVE RADIATION**

S.S. BONDAR', A.V. LOGATKINA, I.V. TEREHOV

*Tula State University, Lenin av., 92, Tula, Russia, 300012*

**Abstract.** Molecular indicators reflecting the states of stress-limiting systems of mononuclear leucocytes in the blood, as well as the effects of low-intensive microwave radiation in patients with coronary artery disease were studied. The work it was evaluated the content in mononuclear leucocytes whole blood of components *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1* of signaling pathway, heat shock proteins (HSP27, HSP70, HSP90), the concentration of antioxidants and peroxides depending on the level of phosphorylation of the terminal protein kinase *MAPK/SAPK* of signaling pathway – *p38*.

The results of the study. It was revealed the dependence of a level of studied factors from the degree of phosphorylation *p38* in patients with coronary heart disease. It was defined the 38 p sensitivity to the effects of low-intensity microwave radiation, it is manifested by increased level of phosphorylation in the irradiated cultures. This study revealed the sensitivity to low-intensity microwave irradiation of content in the mononuclear cells phosphorylated forms of the protein kinases *AMPK, AKT1, p70S6K1*, as well as the antioxidant status and protein of *p53*-dependent initial content in the cell phosphorylated form *p38*. It was shown a possibility of microwave radiation to reduce the content in the cells of the protein kinase and *p70* ACT more pronounced at high levels of phosphorylation *p38*.

**Key words:** coronary heart disease, *p38, AMPK, AKT1, p70S6K1*, antioxidants, microwave.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности, ИБС в настоящее время являются основной причиной смертности в экономически развитых странах [1, 20]. Высокий уровень стресса, в том числе, психо-эмоционального, а так же обусловленного воздействием разнообразных физических и химических факторов, включая канцерогены и митогены, определяет формирование иммуннейроэндокринных нарушений, сопровождающих нестабильное течение заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений [2-4]. В патогенезе ССЗ в настоящее время значительное место отводится дисфункции эндотелия, нарушениям нервной и гуморальной регуляции, а так же водно-солевого обмена [3-5, 20]. Вместе с тем, функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК), в частности, реактивность внут-

рикеточных стресс-лимитирующих систем и их значение в формировании патологических реакций охарактеризовано недостаточно полно [3, 4].

Учитывая единство стресс-лимитирующих механизмов внутриклеточной защиты, развитие стресса, связанного с патологическим процессом у пациентов с ИБС, негативно отражается на иммунной регуляции и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, приводит к их активации и провоспалительной активности, ухудшающей течение основного заболевания. При этом нормализация реактивности ИКК на цитокины, *активные формы кислорода* (АФК) и митогены, является необходимым условием восстановления межклеточных взаимодействий и нормализации адгезионной и трофической функции эндотелия [2-5, 19].

В формировании нормальной клеточной активности определяющую роль играет *MAPK/SAPK*-сигнальный путь, определяющий клеточный ответ на различные стрессоры химической и физической природы [21, 28]. В свою очередь, метаболический статус клетки, ее устойчивость к стрессам, выживание и рост определяется состоянием *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути [22]. При этом очевидно, что в процессах клеточной жизнедеятельности задействованы многие механизмы саногенеза, что требует использования для их изучения системного подхода [6, 7].

В настоящее время продолжается поиск новых факторов, обеспечивающих регулирующее влияние на внутриклеточные сигнальные пути и эффекторные внутриклеточные механизмы, нормализующих клеточную реактивность на провоспалительные цитокины, факторы роста, АФК, способствующих повышению антиоксидантного потенциала клеточной системы, эффективности репаративных и регенеративных процессов на клеточном и тканевом уровне. Одним из таких факторов, обладающих высоким саногенным потенциалом, является электромагнитное излучение микроволнового и миллиметрового диапазона [8-11]. Так, микроволновое резонансное излучение частотой 1000 МГц плотностью потока мощности менее 100 нВт/см<sup>2</sup>, оказывают модулирующее действие на клеточные взаимосвязи, опосредованное изменением продукции цитокинов и факторов роста [11-13].

**Цель исследования.** Изучение особенностей влияния низкоинтенсивного микроволнового излучения на содержание в мононуклеарах цельной крови компонентов *PI3P/AKT/mTOR/p70S6K1*-сигнального пути, протеинкиназы *AMPK*, факторов, регулирующих клеточный цикл, *белков теплового шока* (БТШ), уровня АФК, а так же антиоксидантного статуса клеток цельной крови практически здоровых лиц.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с целью исследования обследовано 40 пациентов обоего пола со стенокардией напряжения II-III *функционального класса* (ФК) в возрасте 73,1±7,5 лет. Критериями исключения пациентов из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний, декомпенсация углеводного обмена, обострение хронической неинфекционной патологии внутренних органов, хроническая сердечная недостаточность IV ФК (*NYHA*).

Материалом для исследования служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы (с 7-00 до 7-30) из локтевой вены в объеме 5,0 мл. Путем разделения образцов крови на две части формировали подгруппы исследования. Первая (1) подгруппа включала необлученные образцы крови, 2-я – образцы, подвергнутые облучению электромагнитным излучением плотностью потока мощности 100 нВт/см<sup>2</sup> частотой 1000 МГц [14].

Для проведения исследования 1 мл цельной крови пациента вносили во флакон, содержащий 4 мл *поддерживающей среды* (*DMEM*), гепарин (2,5 ед./мл), гентамицин (100 мкг/мл), и *L*-глутамин (0,6 мг/мл), после чего образцы крови 1-й подгруппы облучали в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватон-02» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10939) [4, 11, 15]. После облучения флаконы помещались в термостат при 37 °С с последующим центрифугированием при 10000 *G* в течение 3 мин и осаждением клеток. Мононуклеары выделяли с использованием пробирок *Vacutainer* (*Becton Dickinson*, США), содержащих 2,0 мл фиколла ( $\rho=1,077$ ) и разделительный гель.

Подготовка лизатов мононуклеаров осуществлялась в соответствии с рекомендациями производителей наборов реагентов для проведения ИФА. При этом для приготовления лизатов использовали 1 мл клеточной суспензии содержащей  $1 \cdot 10^6$  клеток. Подсчет клеток и анализ их жизнеспособности осуществляли с помощью счетчика *TC20* (*Bio-Rad*, США). Жизнеспособность клеток использованных в исследовании составляла более 90%.

В ходе исследования в клеточных супернатантах методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) оценивалась *общая антиоксидантная способность* (АОХ) и *концентрация перекисей* (*PEROX*). В клеточных лизатах мононуклеаров цельной крови, методом ИФА оценивали концентрацию фосфорилированной по треонину/тироzinу в положении 180/182 протеинкиназы *p38*, *AKT1*, фосфорилированной по серину в положении 473, цАМФ-активируемой протеинкиназы (*AMPK*), рибосомальной протеинкиназы *p70S6K1*, фосфорилированной формы белка ретинобластомы (*Rb*). В клеточных лизатах так же оценивали содержание белков *p53*, *p21*, *p27*, БТШ27, 70, 90, а так же цАМФ, цГМФ.

При проведении исследований использовались наборы реактивов для ИФА производства *CUSABIO BIOTECH* (Китай), при работе с культурами клеток цельной крови использовали наборы «Ци-

токин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г.Новосибирск). Анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)* в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов.

Статистическую обработку проводили в программе *STATISTICA 7.0*. Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий в независимых и связанных выборках, оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни и *W*-критерия Вилкоксона соответственно. Результаты исследования, в виду значительного объема, представлены в виде среднего (*x*) и выборочного среднеквадратичного отклонения (*s*).

**Результаты и их обсуждение.** Исследование уровня *p38* показало, что среднее содержание данного фактора в клетках составляет  $0,44 \pm 0,1$  ед. Уровень *p38*, соответствующий 1-му и 4-му квартилям выборочной совокупности, составил 0,30 и 0,55 ед., 10% и 90% процентилям – 0,23 и 0,70 ед. Таким образом, результаты анализа позволили сформировать две группы исследования: с низким (группа 1) и высоким (группа 2) содержанием *p38*. При этом в первую группу ( $n=16$ ) были включены образцы клеточных культур с содержанием фосфорилированной формы *p38* 0,23 ед. и менее, во вторую ( $n=24$ ) – образцы с содержанием *p38* 0,7 ед. и более.

Содержание исследованных факторов в группах представлено в табл.1.

Таблица 1

**Содержание исследованных факторов в группах исследования**

Фактор	Группа 1		Группа 2		Межгрупповые различия, %
	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	
<b>цАМФ</b>	6,07	1,28	5,72	0,18	-58,0
<b>цГМФ</b>	2,51	0,28	2,12	0,14	-155,4
<b>АМРК</b>	1,29	0,33	1,4	0,23	88,6
<b>АКТ1</b>	2,35	0,25	2,15	0,22	-87,7
<b>p70S6K1</b>	3,19	1,17	5,0	1,67	567,0
<b>p53</b>	2,3	0,34	3,4	0,43	460,3
<b>p21</b>	0,79	0,31	0,98	0,13	236,7
<b>p27</b>	1,42	0,45	1,53	0,19	76,4
<b>Rb</b>	2,71	0,68	4,91	0,32	813,1
<b>БТШ27</b>	28,9	2,52	25,2	1,6	-129,5
<b>БТШ70</b>	140,6	15,8	146,1	11,9	39,4
<b>БТШ90</b>	6,19	0,87	7,21	1,06	164,0
<b>АОХ</b>	1,59	0,22	1,55	0,06	-29,3
<b>PEROX</b>	149,2	62,1	181,9	41,1	219,2
<b>p38</b>	0,23	0,05	0,7	0,15	2084,9

Проведенный анализ показал, что в группе с низким уровнем *p38* отмечается повышенный уровень циклических нуклеотидов, в особенности цГМФ, БТШ27, протеинкиназы *АКТ1*, антиоксидантов. Вместе с тем, в группе с высоким уровнем данного фактора наблюдается снижение фосфорилирования белка ретинобластомы, протеинкиназы *p70S6K1*, содержания протеинов *p53* и *p21*, а так же БТШ90.

Таким образом, более высокий уровень фосфорилирования *p38* ассоциируется с повышенным содержанием в клетке фосфорилированной формы белка *Rb*, протеинкиназ *p70S6K1*, *АМРК*, протеинов *p53* и *p21*, БТШ90, а так же снижением уровня циклических нуклеотидов, БТШ27, протеинкиназы АКТ. Указанные особенности так же сочетаются с повышенным уровнем перекисей и снижением антиоксидантного статуса.

В табл.2. представлены результаты оценки статистической значимости выявленных межгрупповых различий.



Статистическая значимость межгрупповых различий

Фактор	Сумма рангов группы 1	Сумма рангов группы 2	U-критерий	Z-критерий	2-х сторонний точный p
цАМФ	345,0	396,0	143,0	0,98	0,34
цГМФ	437,0	304,0	51,0	3,7	0,000
АМРК	237,0	504,0	101,0	-2,22	0,026
АКТ1	392,5	348,5	95,5	2,38	0,016
p70S6K1	207,5	533,5	71,5	-3,09	0,001
Rb	140,0	601,0	4,0	-5,09	0,000
p53	136,0	605,0	0,0	-5,2	0,000
p21	227,5	513,5	91,5	-2,5	0,011
p27	297,0	444,0	161,0	-0,44	0,67
АОХ	375,5	365,5	112,5	1,88	0,06
PEROX	74,0	157,0	38,0	-1,01	0,34
БТШ27	449,5	291,5	38,5	4,07	0,000
БТШ70	254,0	487,0	118,0	-1,71	0,09
БТШ90	229,0	512,0	93,0	-2,45	0,013

Проведенный анализ показал, что межгрупповые различия средних значений концентрации цАМФ, протеина p27, а так же БТШ70 не являлись статистически значимыми. Так же не выявлено статистически значимых различий уровня перекисей и концентрации антиоксидантов. Напротив, уровень цГМФ, протеинкиназы p70S6K1, белков p53 и Rb, а так же БТШ27 характеризовался статистически значимыми межгрупповыми различиями.

Результаты анализа биологических эффектов низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови, в зависимости от внутриклеточного содержания фосфорилированной формы p38 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Эффекты облучения в группе с низким внутриклеточным содержанием p38

Фактор	Исходная концентрация		СВЧ-воздействие		Эффект облучения, %
	x	s	x	s	
цАМФ	6,07	1,28	5,93	1,20	-22,9*
цГМФ	2,51	0,28	2,48	0,20	-10,6*
АМРК	1,29	0,33	1,16	0,28	-100,2**
АКТ1	2,35	0,25	2,28	0,27	-30,1*
p70S6K1	3,19	1,17	3,03	0,95	-51,4**
p53	2,3	0,34	2,38	0,37	35,0*
p21	0,79	0,31	0,81	0,34	19,6*
p27	1,42	0,45	1,43	0,46	5,9
Rb	2,71	0,68	2,82	0,77	42,4*
БТШ27	28,9	2,52	29,1	2,62	6,5
БТШ70	140,6	15,8	142,3	16,2	12,1*
БТШ90	6,19	0,87	6,26	0,86	11,6*
АОХ	1,59	0,22	1,70	0,19	68,3**
PEROX	149,2	62,1	155,5	65,1	41,8*
p38	0,23	0,05	0,24	0,04	57,8**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что наименее подвержены воздействию микроволн концентрация протеина p27, цГМФ и БТШ-27. Максимальный эффект облучения проявлялся в отношении содержания фосфорилированной формы АМРК и уровня антиоксидантов. При этом в первом случае отмечалось снижение внутриклеточной концентрации АМРК, во втором – повышение антиоксидантного статуса клеточного супернатанта.

Отрицательное влияние облучения отмечено в отношении концентрации циклических нуклеотидов, особенно цАМФ, а так же протеинкиназ *p70S6K1* и *AKT1*. Вместе с тем, облучение сопровождалось повышением внутриклеточного уровня протеинов *p53*, *p21* и *p27*, а так же уровня фосфорилирования *Rb*. В облученных культурах на фоне минимального внутриклеточного уровня *p38* наблюдалось повышение содержания в клетке белков теплового шока высокой молекулярной массы и увеличение концентрации в супернатанте перекисей.

Эффекты облучения в культурах с высоким исходным уровнем *p38* представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Эффекты облучения в группе с высоким внутриклеточным содержанием *p38***

Фактор	Исходная концентрация		СВЧ-воздействие		Эффект облучения, %
	<i>x</i>	<i>s</i>	<i>x</i>	<i>s</i>	
цАМФ	5,72	0,18	5,81	0,26	16,4*
цГМФ	2,12	0,14	2,25	0,16	59,9**
АМРК	1,4	0,23	1,43	0,22	21,2*
АКТ	2,15	0,22	2,08	0,25	-31,2*
<i>p70S6K1</i>	5,0	1,67	4,88	1,39	-24,5*
<i>p53</i>	3,36	0,43	3,41	0,41	14,5*
<i>p21</i>	0,98	0,13	1,06	0,15	85,1**
<i>p27</i>	1,53	0,19	1,56	0,19	20,3*
<i>Rb</i>	4,91	0,32	4,66	0,54	-50,4*
БТШ27	25,2	1,6	26,0	3,04	32,0*
БТШ70	146,1	11,9	144,5	11,7	-10,8*
БТШ90	7,21	1,06	6,89	1,24	-44,4*
АОХ	1,55	0,06	1,58	0,07	20,1*
PEROX	181,9	41,1	169,3	42,5	-69,3**
<i>p38</i>	0,7	0,15	0,68	0,16	-23,9*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови с исходно высоким уровнем *p38* характеризовалось максимальным повышением концентрации белка *p21* и снижением уровня перекисей и БТШ27. Кроме того, в клетках отмечалось повышение уровня циклических нуклеотидов, в особенности цГМФ. Облучение так же сопровождалось повышением концентрации *p53* и *p27*, а так же уровня фосфорилирования АМРК. Описанные изменения сопровождалось снижением уровня фосфорилирования *Rb*, АКТ1 и *p70S6K1*, а так же содержания БТШ70 и 90. Проведенный анализ так же показал, что в облученных культурах на фоне снижения в супернатанте концентрации перекисей имеет место повышение антиоксидантного статуса.

Таким образом, в облученных культурах с исходно высоким уровнем *p38* более выражено изменялся уровень цГМФ, *p21*, *p27*, БТШ27, а так же пероксидов. При этом в облученных культурах с высоким уровнем *p38*, наблюдалось повышение содержания цАМФ, цГМФ, АМРК, снижение уровня фосфорилирования *Rb*, понижение концентрации БТШ70 и 90, пероксидов, а так же дальнейшее снижение уровня фосфорилирования *p38*.

В культурах с исходно низким уровнем *p38* имело место повышение уровня фосфорилирования *Rb*, БТШ70 и 90, АФК, а так же увеличение в клеточном супернатанте концентрации антиоксидантов. Кроме того, облучение стимулировало повышение уровня фосфорилирования *p38*, и снижение уровня АМРК и содержания в цАМФ и цГМФ.

Таким образом, наиболее выраженные эффекты облучения отмечались в клетках с исходно низким уровнем *p38*, проявляясь снижением уровня АМРК, повышением антиоксидантного статуса и уровня фосфорилирования *p38*. В культурах с исходно высоким уровнем фосфорилирования *p38*, облучение стимулировало повышение содержания белка *p21*, цГМФ, способствовало снижению АФК и фосфорилирования белка *Rb*.

Митоген-активируемая протеинкиназа *p38* играет важную роль в формировании клеточной реактивности на осмотический и оксидативный стресс, ультрафиолет, а так же повреждения ДНК, являясь важным компонентом внутриклеточной стресс-лимитирующей системы [21, 28]. Активируя транскрипционные факторы, включая *AP-1* и *NF-κB*, терминальные протеинкиназы *MAPK/SAPK*-сигнального пути способствуют повышению продукции клетками цитокинов, факторов роста, БТШ, а так же антиоксидан-

тов. Вместе с тем, высокая активность *p38*, является причиной повышенной провоспалительной и пролиферативной реактивности клеток, отягощающей течение аутоиммунной патологии, способствуя сокращению продолжительности клеточной жизни за счет индукции апоптоза [23, 24]. В этих случаях блокада активности *p38* существенно облегчает течение заболеваний и улучшает прогноз [23]. Таким образом, учитывая особенности активации данного фактора, более высокий уровень ее фосфорилирования, можно считать косвенным отражением более выраженного клеточного стресса [24, 25].

В настоящем исследовании на модели межклеточных взаимодействий клеток цельной крови пациентов с ИБС, была исследована зависимость содержания в мононуклеарах фосфорилированной формы митоген-активируемой протеинкиназы *p38* и показателей, определяющих клеточный метаболизм.

При этом в клетках с низким исходным уровнем *p38* отмечался сравнительно высокий уровень цАМФ, цГМФ, более высокий уровень фосфорилирования протеинкиназы *AKT1*, повышенное содержание БТШ27, а так же высокий уровень антиоксидантов, что, очевидно, являлось отражением физиологической метаболической активности клеток цельной крови. Повышенный уровень *AKT1* в сочетании со снижением уровня *AMPK*, отражает баланс энергетических и метаболических потребностей клеток цельной крови в условия достаточности энергетических субстратов и минимального уровня стрессоров.

В клетках с высоким уровнем фосфорилирования *p38*, наблюдается повышение содержания белков *p53*, *p21*, *p27*, БТШ70 и 90, протеинкиназы *p70* и *AMPK*. При этом повышение уровня *AMPK*, очевидно, отражает повышенную потребность клеток в энергии, а протеинов белков теплового шока – формирование стресс-реакции. Указанные изменения сопровождались повышением в клеточном микроокружении уровня перекисей и снижения концентрации антиоксидантов. Таким образом, повышение уровня фосфорилирования терминальной протеинкиназы *p38*, указывающая на активацию *MAPK/SAPK*-сигнального пути, очевидно определяется развитием оксидативного стресса, закономерно сопровождается формированием стресс-лимитирующих реакций, в частности повышения уровня БТШ, усилением контроля клеточного цикла, оптимизацией метаболического и энергетического статуса клетки [26-28].

На этом фоне в облученных культурах, вне зависимости от исходного содержания в них *p38*, отмечается синхронное с изменением уровня ее фосфорилирования, изменение концентрации перекисей, содержания БТШ70 и 90, уровнем фосфорилирования белка *Rb*. Возрастанием уровня, на фоне снижения степени фосфорилирования *p38*, отличается концентрация цАМФ, цГМФ. Кроме того, снижение фосфорилирования в облученных культурах *p38* ассоциировано с повышением фосфорилирования *AMPK*. Проведенный анализ так же показал, что вне зависимости от исходного уровня фосфорилирования *p38*, а так же динамики его изменений в облученных клетках, микроволновое излучение способствует повышению уровня антиоксидантов. Так же облучение способствует снижению содержания в клетках протеинкиназы *AKT1* и *p70SK1*, при чем для последнего фактора снижение более выражено в случае повышенного уровня *p38*.

**Заключение.** Стресс-лимитирующие, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты микроволн определяются снижением содержания в клетке фосфорилированной формы *p38* в случае исходно высокого ее содержания, повышение уровня антиоксидантов, а так же усиление экспрессии БТШ [11, 13, 16-17]. Влияние облучения на клеточный метаболизм в условиях стресса заключается в мобилизации энергии, замедлении энергоемких процессов синтеза белка и усилении контроля клеточного цикла. Кроме того, облучение способствует повышению клеточной чувствительности и реактивности на гормональные стимулы и нейромедиаторы, за счет повышения внутриклеточного уровня циклических нуклеотидов [11, 12, 17]. Данные эффекты, очевидно, реализуются за счет стимуляции активности аденилатциклазы, либо блокирования фосфодиэстеразы.

Выявленное сочетание ингибирования *AKT/p70S6K1* с подавлением продукции перекисей и повышением уровня антиоксидантов, определяют формирование антивозрастного и противоопухолевого действия микроволн [15-17, 22].

Пролиферативные эффекты микроволн, в частности, заживление ран и т.п., очевидно, определяются повышением фосфорилирования белка *Rb*, имеющим место при низком уровне стресса, что стимулирует переход клеток из фазы клеточного цикла *G1* в *S* [30-32].

Выявленные эффекты микроволнового излучения, полученные на модели мононуклеарных лейкоцитов цельной крови, учитывая роль в клеточной жизнедеятельности *MAPK/SAPK*-сигнального пути, очевидно, могут быть интерполированы на другие типы клеток, что подтверждается проведенными исследованиями [30, 32]. Очевидно, что микроволны оказывают как непосредственное, так и опосредованное влияние на внутриклеточные процессы, однако данный вопрос требует более детального изучения.

#### Литература

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваск тер и проф. 2011. №4. С. 4–9.
2. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 15–17.

3. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Аржников В.В., Терехов И.В. Иммунонейроэндокринные взаимосвязи у пациентов с ишемической болезнью сердца // Электронный научный журнал APRIORI. Серия: Естественные и технические науки (электронный ресурс). 2015. № 6. URL: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>.
4. Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Бондарь С.С. Молекулярные механизмы формирования патологических изменений и их коррекция у больных ишемической болезнью сердца // Проблемы развития науки, медицины, образования (теория и практика) I международная заочная научно-практическая конференция: Сборник научных трудов. 2013. С. 217–219.
5. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 2-1 (90). С. 165–170.
6. Системные подходы в биологии и медицине (системный анализ, управление и обработка информации) / В.И. Стародубов и др.; под ред. А.А. Хадарцева, В.М. Еськова, А.А. Яшина, К.М. Козырева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 372 с.
7. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Саногенез и саногенные реакции эритронов. проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12. № 3-4. С. 5–9.
8. Гапеев А.Б. Исследование механизмов биологического действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот: успехи, проблемы, перспективы // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. № 6. С. 20–30.
9. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Биологические эффекты низкоинтенсивных миллиметровых волн (обзор) // Биомедицинская радиоэлектроника. 2015. № 1. С. 31–47.
10. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. Механизмы биологического действия электромагнитного излучения крайне высоких частот на клеточном уровне // Биомедицинская радиоэлектроника. 2007. № 2-4. С. 44–62.
11. Терехов И.В., Петросян В.И., Дягилев Б.Л., Солодухин К.А., Аржников В.В., Бондарь С.С. Молекулярные механизмы иммунореабилитации при использовании низкоинтенсивного СВЧ-излучения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1. № 5. С. 34–37.
12. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови / И.В. Терехов, К.А. Солодухин, В.С. Никифоров [и др.] // Физиотерапевт. 2013. №1. С.26–32.
13. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии / К.А. Солодухин, В.С. Никифоров, М.С. Громов [и др.] // Медицинская иммунология. 2012. Т.14. №6. С. 541–544.
14. Способ терапевтического воздействия на биологические объекты электромагнитными волнами и устройство для его осуществления: пат. 2445134 Рос. Федерация: МПК: А61N500, А61N502/ Влашкин С.В., Терехов И.В., Петросян В.И. и др. № 2010138921/14; заявл. 21.09.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. 20 с.: ил.
15. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Ультраструктурные проявления регенеративных процессов в клетках Сертоли при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях стресса у крыс // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2015. № 3 С. 40–44.
16. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии / Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22. № 2. С. 71–77.
17. Морфофункциональные аспекты противоопухолевого эффекта низкоинтенсивного микроволнового резонансного излучения в эксперименте / Гудцова Т.Н., Жукова Г.В., Гаркави Л.Х. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150. № 11. С. 595–600.
18. Гистофункциональные преобразования в эндокринных и иммунных органах под влиянием различных режимов электромагнитного излучения / Родзаевская Е.Б., Полина Ю.В., Уварова И.А. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 36–40.
19. Ушаков И.Б. Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука, 2007. 493 с.
20. Vax J., Baumgartner H., Ceconi C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur Heart J. 2012. №33. P. 1635–1701.
21. Schieven G. L. The biology of p38 kinase: a central role in inflammation // Curr. Top. Med. Chem. 2005. №5. P. 921–928.
22. Selman C., Tullet J.M., Wieser D. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span // Science. 2009. №326. P. 140–144.
23. Bagley M.C., Davis T., Murziani P.G.S., Widdowson C.S., Kipling D. Use of p38 MAPK Inhibitors for the Treatment of Werner Syndrome Pharmaceuticals. 2010. №3. P.1842–1872. DOI:10.3390/ph3061842

24. Kumar S., Boehm J., Lee J. C. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases // *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2003. №2. P. 717–726.
25. Huot J., Houle F., Marceau F., Landry J. Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells // *Circ. Res*. 1997. №80. P. 383–392.
26. Leszczynski D., Joenvaara S., Reivinen J., Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood–brain barrier-related effects // *Differentiation*. 2002. №70. P. 120–129.
27. Stankiewicz W., Zdanowski R., Skopinska-Rosewska E., Ujazdowska D., Kieliszek J., Skopiński P., Bodera P., Sommer E. The effect of 900MHz microwave GSM signal on the proliferation of endothelial cells in vitro // *Centr Eur J Immunol*. 2011. №36(4).P. 215–219.
28. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B.E., Karandikar M., Berman K., Cobb M.H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions // *Endocrine Reviews*. 2001. №22(2). P. 153–183. DOI:10.1210/er.22.2.153
29. Thobe B.M., Frink M., Hildebrand F., Schwacha M.G., Hubbard W.J., Choudhry M.A., Chaudry, I.H. The role of MAPK in Kupffer cell toll-like receptor (TLR) 2-, TLR4-, and TLR9-mediated signaling following trauma-hemorrhage // *J. Cell. Physiol*. 2007. №210. P.667–675. DOI: 10.1002/jcp.20860.
30. Sunkari V.G., Aranovitch B., Portwood N., Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation // *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011. №30(2). P.80–85.
31. Funk R. H., Monsees T. K. Effects of electromagnetic fields on cells: Physiological and therapeutical approaches and molecular mechanisms of interaction. A review // *Cells Tiss. Org*. 2006. №182. P. 59–78.
32. Saliev T., Mustapova Z., Bulanin D., Kulsharova G., Mikhailovsky S. Therapeutic potential of electromagnetic fields for tissue engineering and wound healing // *Cell Proliferation*. 2014. №47(6). P. 485–493.

#### References

1. Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Ekonomicheskij ushcherb ot serdechno-sosudistykh za-bolevaniy v Rossiyskoy Federatsii. *Kardiovask ter i prof*. 2011;4:4-9. Russian.
2. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(1):15-7. Russian.
3. Bondar' SS, Logatkina AV, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Immunoneyroendokrinnye vzaimosvyazi u patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal APRIORI. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki (Elektronnyy resurs)*. 2015;6: [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://apriori-journal.ru/seria2/6-2015/Bondari-Logatkina-Arzhnikov-Terehov.pdf>.
4. Khadartsev AA, Logatkina AV, Bondar' SS. Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya patologicheskikh izmeneniy i ikh korrektsiya u bol'nykh ishemicheskoy bolezney serdtsa. *Problemy razvitiya nauki, meditsiny, obrazovaniya (teoriya i praktika) I mezhdunarodnaya zaochnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya: Sbornik nauchnykh trudov*. 2013. Russian.
5. Koryakina LB, Pivovarov YI, Kuril'skaya TE. Disfunktsiya sosudistogo endoteliya pri arterial'noy gipertonii i ishemicheskoy boleznii serdtsa (obzor literatury). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2-1(90):165-70. Russian.
6. V.I. Starodubov, et al. Sistemnye podkhody v biologii i meditsine (sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka in-formatsii). Pod red. Khadartseva AA, Es'kova VM, Yashina AA, Kozyreva KM. Tula: OOO RIF «INFRA». 2008. Russian.
7. Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN. Sanogenez i sanogennye reaktsii eritrona. *problemy meditsiny i obshchee predstavlenie o sanogeneze*. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2005;12(3-4):5-9. Russian.
8. Gapeev AB. Issledovanie mekhanizmov biologicheskogo deystviya nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokikh chastot: uspekhi, problemy, perspektivy. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2014;6:20-30. Russian.
9. Betskiy OV, Lebedeva NN. Biologicheskije efekty nizkointensivnykh millimetrovykh voln (obzor). *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2015;1:31-47. Russian.
10. Gapeev AB, Chemeris NK. Mekhanizmy biologicheskogo deystviya elektromagnitnogo iz-lucheniya krayne vysokikh chastot na kletochnom urovne. *Biomeditsinskaya radioelektronika*. 2007;2-4:44-62. Russian.
11. Terekhov IV, Petrosyan VI, Dyagilev BL, Solodukhin KA, Arzhnikov VV, Bondar' SS. Molekulyarnye mekhanizmy immunoreabilitatsii pri ispol'zovanii nizkointensivnogo SVCh-izlucheniya. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2011;1(5):34-7. Russian.
12. Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, et al. Osobennosti biologicheskogo efekta nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya v usloviyakh antigennoy stimulyatsii mononuklearov tsel'noy krovi. *Fizioterapevt*. 2013;1:26-32. Russian.

13. Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, et al. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.
14. Vlaskin SV, Terekhov IV, Petrosyan VI, et al. Sposob terapevticheskogo vozdeystviya na biologicheskie ob"ekty elektromagnitnymi volnami i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya: pat. 2445134 Ros. Federatsiya: MPK: A61N500, A61N502/ № 2010138921/14; 8. Russian.
15. Korolev YN, Geniatulina MS, Nikulina LA, Mikhaylik LV. Ul'trastrukturnye proyavleniya regenerativnykh protsessov v kletkakh Sertoli pri deystvii nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya v usloviyakh stressa u krysa. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* 2015;3:40-4. Russian.
16. Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, et al. Metabolicheskie efekty nizkointensivnoy detsimetrovoy fizioterapii pri arterial'noy gipertonii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(2):71-7. Russian.
17. Gudtskova TN, Zhukova GV, Garkavi LK, et al. Morfofunktsional'nye aspekty protivopukholevogo effekta nizkointensivnogo mikrovolnovogo rezonansnogo izlucheniya v eksperimente. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2010;150(11):595-600. Russian.
18. Rodzaevskaya EB, Polina YV, Uvarova IA, et al. Gistofunktsional'nye preobrazovaniya v endokrinnykh i immunnykh organakh pod vliyaniem razlichnykh rezhimov elektromagnitnogo izlucheniya. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2009;5(1):36-40. Russian.
19. Ushakov IB, Shtemberg AS, Shafirkin AV. *Reaktivnost' i rezistentnost' organizma mlekokopitayushchikh*. Moscow: Nauka; 2007. Russian.
20. Bax J, Baumgartner H, Ceconi C. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
21. Schieven G L. The biology of p38 kinase: a central role in inflammation. *Curr. Top. Med. Chem*. 2005;5:921-8.
22. Selman C, Tullet JM, Wieser D. Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*. 2009;326:140-4.
23. Bagley MC, Davis T, Murziani PGS, Widdowson CS, Kipling D. Use of p38 MAPK Inhibitors for the Treatment of Werner Syndrome Pharmaceuticals. 2010;3:1842-72. DOI:10.3390/ph3061842
24. Kumar S, Boehm J, Lee J. C. p38 MAP kinases: key signalling molecules as therapeutic targets for inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discovery*. 2003;2:717-26.
25. Huot J, Houle F, Marceau F, Landry J. Oxidative stress-induced actin reorganization mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase/heat shock protein 27 pathway in vascular endothelial cells. *Circ. Res*. 1997;80:383-92.
26. Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*. 2002;70:120-9.
27. Stankiewicz W, Zdanowski R, Skopinska-Rosewska E, Ujazdowska D, Kieliszek J, Skopiński P, Boder P, Sommer E. The effect of 900MHz microwave GSM signal on the proliferation of endothelial cells in vitro. *Centr Eur J Immunol*. 2011;36(4):215-9.
28. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*. 2001; 22(2):153-83. DOI:10.1210/er.22.2.153
29. Thobe BM, Frink M, Hildebrand F, Schwacha MG, Hubbard WJ, Choudhry MA, Chaudry IH. The role of MAPK in Kupffer cell toll-like receptor (TLR) 2-, TLR4-, and TLR9-mediated signaling following trauma-hemorrhage. *J. Cell. Physiol*. 2007;210:667-75. DOI: 10.1002/jcp.20860.
30. Sunkari VG, Aranovitch B, Portwood N, Nikoshkov A. Effect of low-intensity electromagnetic field on fibroblast migration and proliferation. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2011;30(2):80-5.
31. Funk RH, Monsees TK. Effects of electromagnetic fields on cells: Physiological and therapeutic approaches and molecular mechanisms of interaction. A review. *Cells Tiss. Org*. 2006;182:59-78.
32. Saliev T, Mustapova Z, Bulanin D, Kulsharova G, Mikhalovsky S. Therapeutic potential of electromagnetic fields for tissue engineering and wound healing. *Cell Proliferation*. 2014;47(6):485-93.

**Библиографическая ссылка:**

Бондарь С.С., Логаткина А.В., Терехов И.В. Зависимость содержания отдельных молекул в агранулоцитах цельной крови при ишемической болезни сердца от уровня фосфорилирования протеинкиназы p38 на фоне низкоинтенсивного свч-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-6.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). DOI: 10.12737/18561.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИНАМИКИ ОВЛАДЕНИЯ МЕТОДИКОЙ  
АУТОГЕННОЙ ТРЕНИРОВКИ

Е.К. ШАРАНДОВА, Ю.П. ПОТЕХИНА, П.А. ПРОДИУС

*ГБОУ ВПО “Нижегородская государственная медицинская академия” Минздрава России,  
площадь Минина и Пожарского, дом 10/1, Н. Новгород, Россия, 603005*

**Аннотация.** Целью исследования было изучение кратковременных и долговременных эффектов аутогенной тренировки и поиск критериев успешности овладения аутогенной тренировкой. Проведен сравнительный анализ динамики изменения кожно-гальванической реакции, ЭКГ и инфракрасного излучения кистей рук, как в течение сеанса, так и на начальном и финальном этапе курса аутогенной тренировки. Обследовано 10 человек: 5 женщин и 5 мужчин в возрасте 19-21 лет. Аутогенная тренировка осуществлялась по классической методике Шульца в течение 20 сеансов. На основе динамики физиологических показателей установлено, что наиболее репрезентативным показателем срочной адаптации к аутогенной тренировке является снижение кожно-гальванической реакции. В качестве критерия успешности овладения аутогенной тренировкой была определена способность произвольно увеличивать продолжительность R-R интервала. К наиболее существенным параметрам долговременной адаптации к аутогенной тренировке отнесена способность произвольно увеличивать температуру кистей рук в течении сеанса аутогенной тренировки. Полученные физиологические критерии динамики овладения аутогенной тренировкой могут быть использованы на практике, а доступность применяемых средств инструментальной диагностики (портативного инфракрасного термометра *CEM Thermo Diagnostics* и автоматического тонометра) может способствовать более широкому распространению методики аутогенной тренировки.

**Ключевые слова:** Аутогенная тренировка, саморегуляция функционального состояния, адаптация, кожно-гальваническая реакция, ЭКГ, инфракрасная термометрия.

PHYSIOLOGICAL CRITERIA DYNAMICS OF MASTERING TECHNIQUE OF THE AUTOGENOUS  
TRAINING

E.K. SHARANDVA, YU.P. POTEKHINA, P.A. PRODIUS

*Nizhny Novgorod State Medical Academy,  
Pozharsky and Minin Square, 10/1, Nizhniy Novgorod, Russia, 603005*

**Abstract.** The purpose of study was to investigate the short-term and long-term effects of the autogenous training (AT) and to search the evaluation criteria of successfulness of AT mastering. It was carried out a comparative analysis of dynamics of changes of the galvanic skin response (GSR), ECG and infrared irradiation of hands, as during the session, as well as at the initial and final stage of the AT course. 10 patients have been studied: 5 women and 5 men aged 19-21 years. AT training was implemented basing on the classic Schulz method for 20 sessions. On the basis of the dynamics of physiological characteristics it was established that the GSR reduction is the most representative indicator of the short-term adaptation to AT. The ability to voluntarily prolong the R-R interval was determined as a criterion of successfulness of mastering of AT. The ability to voluntarily increase temperature of the hands during the AT session was determined as the most significant parameter of the long-term adaptation to AT. The revealed physiological criteria of dynamics of acquisition of AT can be used in practice; availability of instrumental diagnostics means, including the portable infrared thermometer *CEM ThermoDiagnostics* and the automatic tonometer, can contribute to a more widespread application of AT techniques.

**Key words:** Autogenous (autogenic) training, self-regulation of the functional state, adaptation, galvanic skin response, electrocardiogram (ECG), infrared thermometer.

**Введение.** Обучение навыкам саморегуляции – один из перспективных нелекарственных методов повышения адаптационных возможностей организма. Несмотря на то, что метод *аутогенной тренировки* (АТ) известен еще с 1932, а в нашей стране рекомендован для применения с 1963 года, он, к сожалению, не получил достаточно широкого распространения. Изначально данная методика была разработана для лечения неврозов [6]. В дальнейшем была показана её эффективность не только для снижения психоэмоционального напряжения, тревожности, улучшения когнитивных функций [4, 11], но и для нормализации работы внутренних органов, например, для лечения гипертонической болезни [10, 12]. В результате овладения АТ у человека улучшаются навыки произвольной регуляции функционального состояния.

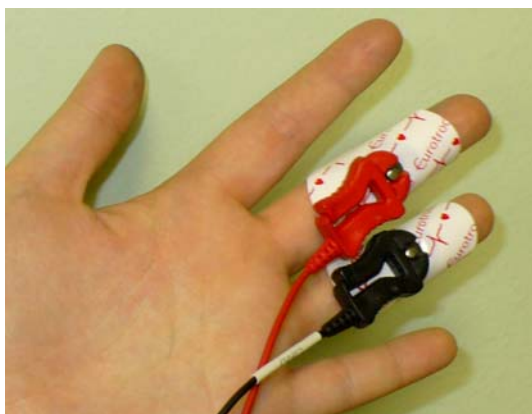
Вместе с тем при проведении курсов АТ возникает целый ряд проблем, снижающих эффективность и распространённость данной методики. Неясно, какие физиологические показатели психоэмоциональной сферы и работы внутренних органов являются наиболее репрезентативными для начального периода обучения (срочная адаптация), а какие являются индикаторами успешной долговременной адаптации к курсу АТ. Какие физиологические различия должны выявляться между необученным и обученным испытуемыми?

**Цель исследования** – выявление наиболее репрезентативных и доступных для контроля физиологических показателей, отражающих эффективное овладение навыком саморегуляции функционального состояния.

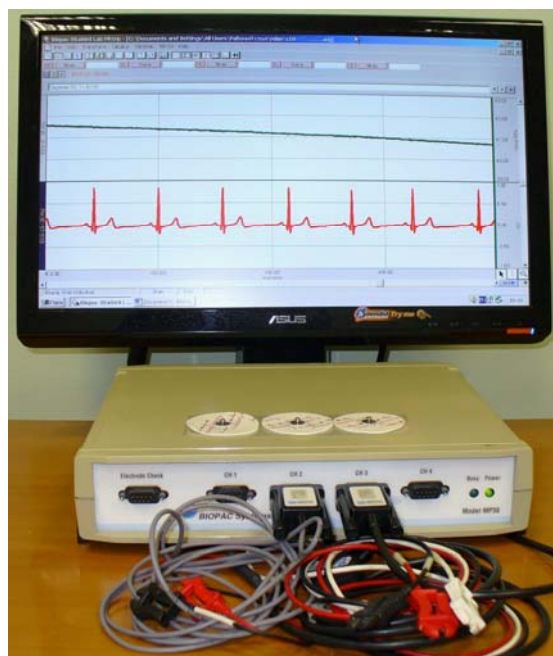
**Материалы и методы исследования.** Была обследована группа из 10 добровольцев (5 юношей и 5 девушек) 18-19 лет (студенты НижГМА). Испытуемым была разъяснена суть методики АТ. В течение четырех недель (5 раз в неделю) они ежедневно занимались АТ по классической методике Шульца [8].

Регистрацию физиологических показателей проводили во время первого и последнего тренинга (в состоянии покоя с закрытыми глазами до и после сеанса). Регистрировали следующие показатели:

- 1) Время *R-R* интервала ЭКГ (сек.),
- 2) *Кожно-гальваническую реакцию* (КГР) между средними фалангами среднего и безымянного пальцев левой руки (мкСм) измеряли на полиграфе МР30 «*Biorac*» с использованием программы «*BioracPro*» (рис. 1А и 1Б).
- 3) С помощью инфракрасного термометра *CEMTermoDiagnostics* измеряли температуру кожи в 3 точках на внутренней поверхности ладоней ( $C^0$ )[3](рис. 2А и 2Б).



А



Б

Рис. 1. А – монтаж электродов для регистрации КГР, Б – полиграф «*Biorac MP30*» с электродами для регистрации КГР и ЭКГ



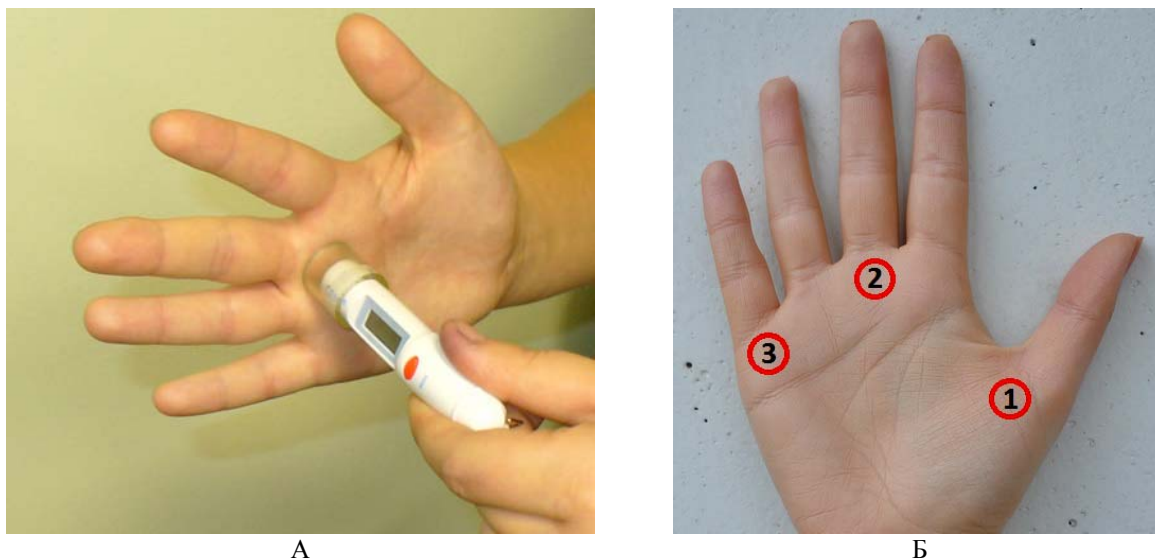


Рис. 2. А – Измерение инфракрасного излучения у основания среднего пальца,  
 Б – Позиции измерения температуры на кисти

Анализ полученных данных проводили по следующей схеме.

1 этап: сравнивали средние значения физиологических показателей до и после 1 сеанса аутогенной тренировки. По результатам анализа судили о срочных механизмах адаптации к АТ.

2 этап: сравнивали показатели до и после 20 сеанса аутогенной тренировки. Это сравнение проводили для оценки успешности овладения навыкам АТ.

3 этап: сравнивали эффект АТ первого и двадцатого сеансов. Такое сопоставление позволяет судить о долговременных механизмах адаптации к АТ. Эффект АТ оценивали по разности значений температур кожи до и после сеанса.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы *IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences)*. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** 1 этап. Наибольшие различия на первом занятии АТ обнаружены при измерении КГР (табл.1). Снижение электропроводности (угасание тонической КГР) было выявлено у 9 из 10 испытуемых (90%). Такие изменения говорят об уже существующих навыках к психической релаксации. Для взрослого человека контроль своего психоэмоционального состояния является нормальным явлением. Ведущую роль в контроле эмоций играет фронтальный неокортекс [9]. Существуют экспериментальные данные о том, что человек способен быстро обучаться подавлять свое волнение и выраженность КГР [5]. В случае отсутствия технической возможности регистрировать КГР в качестве альтернативы можно использовать опросники, оценивающие настроение, или тест Люшера [1], которые также могут служить диагностическим инструментом изменений психоэмоциональной сферы.

Таблица 1

Сравнение средних значений КГР до и после сеанса АТ

Сеанс АТ	КГР до сеанса, мкСм, $M \pm m$	КГР после сеанса мкСм, $M \pm m$	$p$ – для критерия Вилкоксона	Кол-во испытуемых с изменениями КГР после АТ		
				Снижение	Нет	Повышение
1	19,6±3,68	11,6±2,98	0,007	9	0	1
20	19,5±3,39	14,1±3,14	0,190	9	0	1

Примечание:  $M \pm m$  – среднее значение и стандартная ошибка среднего;  
 мкСм – микросименс; жирным шрифтом выделены  $p < 0,05$

После первого сеанса АТ по другим показателям статистически значимых изменений обнаружено не было. Таким образом, начальный период АТ характеризуется снижением психоэмоционального на-

пряжения по данным КГР и отсутствием заметных изменений показателей, контролируемых соматической и вегетативной нервными системами.

*2 этап.* После окончания двадцатого сеанса АТ было выявлено снижение электропроводности (угасание КГР) также у 9 из 10 испытуемых, но оно оказалось не столь выраженным, как на первом занятии (табл. 1). Температура кожи ладони после двадцатого сеанса АТ увеличивалась в среднем на 1,2 С°. Наиболее выраженный эффект овладения навыком АТ наблюдался в статистически значимом снижении частоты сердечных сокращений (табл. 2). Исследователи физиологических механизмов АТ считают, что в основе наблюдаемых изменений лежит снижение тонуса симпатико-адреналовой системы и повышение активности парасимпатической нервной системы. Повышение тонуса вагуса, в свою очередь, приводит к снижению частоты сердечных сокращений и расширению периферических сосудов.

Таблица 2

**Сравнение средних значений R-R интервала до и после сеанса АТ**

Сеанс АТ	R-R до сеанса, сек <i>M±m</i>	R-R после сеанса, сек <i>M±m</i>	<i>p</i> – для критерия Вилкоксона	Кол-во испытуемых с изменениями ЧСС после АТ		
				Урежение	Нет	Учащение
1	0,88±0,054	0,88±0,055	0,566	4	2	4
20	0,82±0,040	0,89±0,039	0,014	7	3	0

*3 этап* – выявление эффектов долговременной адаптации к курсу АТ. Наиболее трудно в начале курса АТ протекает обучение изменению температуры кистей рук [7]. В нашем эксперименте после первого занятия АТ наблюдали незначительное охлаждение кисти вместо потепления (табл. 3). Как нам представляется, это может быть связано с общей проблемой преобладания в восприятии человеком окружающего мира информации от дистантных рецепторов. Через контактные рецепторы осознанное восприятие ограничено и менее дифференцировано, вследствие чего висцеральное обучение человека требует значительного времени. Во-вторых, в коже нет специализированных терморецепторов, температура воспринимается механорецепторами, а термочувствительным является белок коллаген, который при изменении температуры меняет свою конформацию и действует на механорецепторы [2]. Кроме того, в данном случае человек воспринимает не температуру окружающих предметов, а температуру кожи, которая может измениться при изменении кровенаполнения сосудов. Такое опосредованное восприятие температуры объясняет высокий порог различения.

Таблица 3

**Сравнение средних значений температуры кожи ладони в основании большого пальца до и после сеанса АТ**

Сеанс АТ	Температура до сеанса С° <i>M±m</i>	Температура после сеанса С° <i>M±m</i>	<i>p</i> – для критерия Вилкоксона	Кол-во испытуемых с изменениями температуры		
				Повышение	Нет	Снижение
1	29,13±1,1	28,5±0,69	0,059	2	0	8
20	29,2±1,11	30,31±0,67	0,155	7	1	2

После 20 сеансов АТ произошли качественные изменения в произвольной регуляции. У 7 испытуемых наблюдалось повышение температуры кожи ладоней (табл. 3). При сравнении эффекта АТ на первом и последнем занятии выраженные долговременные изменения наблюдаются в статистически значимом изменении температуры в основании большого пальца (табл. 4). Таким образом, к долговременным адаптационным перестройкам жизнедеятельности можно отнести способность произвольно изменять обмен веществ и энергии в организме.

**Сравнение средних значений эффектов АТ по изменению температуры после 1 и 20 сеансов**

Место регистрации температуры	Эффект АТ - 1 занятие $C^0, M \pm m$	Эффект АТ - 20 занятия $C^0, M \pm m$	$p$ – для критерия Вилкоксона
Основание большого пальца	-0,6±0,29	1,1±0,67	0,027
Основание среднего пальца	-0,5±0,36	1,4±0,87	0,066
Основание мизинца	-0,5±0,39	1,4±0,70	0,065

**Заключение.** Исследовано, что наиболее репрезентативными показателями овладения навыками саморегуляции является повышение температуры кожи ладоней и увеличение продолжительности  $R-R$  интервалов. Произвольная регуляция этих показателей может быть использована для надежного контроля успешности овладения АТ. Для этой цели достаточно иметь автоматический тонометр и инфракрасный термометр.

### Литература

1. Гордиевский А.Ю., Гордиевская Н.А. Стабилизация когнитивных и психофизиологических процессов в результате занятий аутогенной тренировкой // Самарский научный вестник. 2014. Т.7, №2. С. 21–23.
2. Зевеке А.В., Полевая С.А. Роль реологических свойств кожи в формировании температурных ощущений // Сенсорные системы. 2000. Т.14, №3. С.34–43.
3. Колесов С.Н., Голованов М.В. Инфракрасная термометрия. Нижний Новгород: «Бегемот», 2008. 80 с.
4. Легостаев Г.Н. Изменение показателей умственной деятельности в результате произвольной релаксации // Физиология человека. 1996. Т.22. №5. С.135–137.
5. Попова Е.И., Михеев В.Ф., Ивонин А.А. Кorkovo-подкорковые взаимодействия в процессах эмоциональной саморегуляции под контролем биологической обратной связи // Физиологический журнал СССР. 1994. Т.80, №1. С.136–139.
6. Свядошч А.М. Неврозы и их лечение. М: Медицина, 1971. 451 с.
7. Свядошч А.М., Ромен А.С. Применение аутогенной тренировки в психотерапевтической практике. Техника самовнушения. Караганда, 1966. 24 с.
8. Шульц И.Г. Аутогенная тренировка. М: Медицина, 1985. 32 с.
9. Berlin H.A., Rolls E. T., Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions // Neuropsychologia. 2008. V. 46. P. 213–222.
10. Kanji N., White A.R., Ernst E. Anti-hypertensive effects of autogenic training: A systematic review // Perfusion. 1999. V. 104, № 12. P. 279–282.
11. Kanji N., Ernst E. Autogenic training for stress and anxiety: a systematic review Complementary // Therapies in Medicin. 2000. V. 8. P. 106–110
12. Stetter F., Kupper S. Autogenic Training. A Meta-Analysis of Clinical Outcome Studies Applied // Psychophysiology and Biofeedback. 2002. V. 27, №1. P. 45–98.

### References

1. Gordievskiy AY, Gordievskaya NA. Stabilizatsiya kognitivnykh i psikhofiziologicheskikh protsessov v rezul'tate zanyatiy autogennoy trenirovki. Samarskiy nauchnyy vestnik. 2014;7(2):21-3. Russian.
2. Zeveke AV, Polevaya SA. Rol' reologicheskikh svoystv kozhi v formirovaniy temperaturnykh oshchushcheniy. Sensornye sistemy. 2000;14(3):34-43. Russian.
3. Kolesov SN, Golovanov MV. Infrakrasnaya termometriya. Nizhniy Novgorod: «Begemot», 2008. Russian.
4. Legostaev GN. Izmenenie pokazately umstvennoy deyatel'nosti v rezul'tate proizvol'noy relaksatsii. Fiziologiya cheloveka. 1996;22(5):135-7. Russian.
5. Popova EI, Mikheev VF, Ivonin AA. Korkovo-podkorkovye vzaimodeystviya v protsessakh emotional'noy samoregulyatsii pod kontrolem biologicheskoy obratnoy svyazi. Fiziologicheskii zhurnal SSSR. 1994;80(1):136-9. Russian.
6. Svyadoshch AM. Nevrozy i ikh lechenie. Moscow: Meditsina; 1971. Russian.
7. Svyadoshch AM, Romen AS. Primenenie autogennoy trenirovki v psikhoterapevticheskoy praktike. Tekhnika samovnusheniya. Karaganda; 1966. Russian.
8. Shul'ts IG. Autogennaya trenirovka. Moscow: Meditsina; 1985. Russian.

9. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Neuropsychologia*. 2008;46:213-22.
10. Kanji N, White AR, Ernst E. Anti-hypertensive effects of autogenic training: A systematic review. *Perfusion*. 1999;104(12):279-82.
11. Kanji N, Ernst E. Autogenic training for stress and anxiety: a systematic review *Complementary Therapies in Medicine*. 2000;8:106-10
12. Stetter F, Kupper S. Autogenic Training. A Meta-Analysis of Clinical Outcome Studies Applied. *Psychophysiology and Biofeedback*. 2002;27(1):45-98.

---

**Библиографическая ссылка:**

Шарандова Е.К., Потехина Ю.П., Продиус П.А. Физиологические критерии динамики овладения методикой аутогенной тренировки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-7.pdf> (дата обращения: 16.02.2016). DOI: 10.12737/18562.

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ  
СОСТОЯНИЕМ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ  
ОЗДОРОВИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕДУР

М. К. АХЛАКОВ\*, М. А. МУНАССАР\*, Н.Б.СУВОРОВ\*\*

\*Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет  
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), ул. Профессора Попова, 5, Санкт-Петербург, 197376

\*\*ФГБНУ Институт экспериментальной медицины,  
ул. академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376

**Аннотация.** В данной статье рассматриваются возможности процессов саморегуляции и управления физиологическими функциями организма человека в целях восстановления нарушений биохимических составляющих при различных патологиях, изучены возможности исследования и прогнозирования функционального состояния на основе ранее предложенных методов и технических средств управления функциональным состоянием путем оценки психофизиологических параметров в операторской деятельности. Используя технологию проведения исследований в операторской деятельности и на основе полученных данных, разработана методика управления функциональным состоянием организма человека при применении лекарственных препаратов с учетом диагноза, использующая для этих целей саморегулирующие системы с афферентными и эфферентными связями, предложенными П.К. Анохиным. Используемые технические средства обеспечивает информационная обратная связь, которая активизирует эфферентную обратную связь и дает возможность управлять функциональным состоянием организма при получении информации в кодированном виде. Оригинальным в рассматриваемой статье является контроль дозировки лекарственных препаратов в зависимости от изменения состояния организма человека. Для обеспечения информационной обратной связи и формирования сигналов в кодированном виде регистрируются психофизиологические параметры в зависимости от диагноза, полученные данные сравниваются с нормированными значениями, которые хранятся в блоке памяти и по полученным данным формируется изображение на мониторе, который используется в качестве источника информации для пациента.

**Ключевые слова:** саморегуляция, биоуправление с информационной обратной связью, функциональное состояние, гомеостаз, дозирование лекарственных препаратов, клетка.

CONTROL FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF HUMAN BODY AT  
THE HEALTH-RESTORATIVE TREATMENTS

M.K. AKHLAKOV\*, M.A. MUNASSAR\*, N.B. SUVOROV\*\*

\*Saint-Petersburg State V.I. Ulyanov Electro-technical University "LETI",  
Professor Popov Str., 5, St. Petersburg, 197376

\*\* Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (FSBSI "IEM"),  
Acad. Pavlov Str., 12, St. Petersburg, 197376

**Abstract.** This article discusses the possibilities of self-regulation processes and control of physiological functions of the human body to restore the biochemical components of disturbances in various pathologies. The possibilities of research and forecasting of the functional state on the basis of the previously proposed methods and technical means of the functional state control by evaluating of physiological parameters in the operator activities were studied. Using the technology of research in operator activity and on the basis of the obtained data, the technique to control the functional state of human body at drug intake according to a diagnosis was developed. For this purpose a self-regulatory system with the afferent and efferent connections, proposed by P. K. Anokhin, was applied. The technical means are provided by an information feedback, which activates the efferent feedback and gives possibility of control the functional state of the organism when receiving information in coded forms. In this article, the original is the drug dosage control depending on the state changes of the human body. To ensure information feedback and generating signals in coded forms, the physiological parameters depending on the diagnosis are registered. The results are compared with normalized values, which are stored in the memory unit. According to the obtained data, an image on the monitor, which is used as a source of information for the patient, is formed.

**Key words:** self-control, bio-control with information feedback, functional state, homeostasis, dosage of medicines, cell.

Процессы саморегуляции и управления физиологическими функциями являются необходимыми условиями существования *биологического объекта* (БО). Нарушение биохимических процессов в клетках, обеспечивающих указанные процессы, являются причиной широкого спектра патологий, часто объединяемых в группу «болезней регуляции». Поиск эффективных алгоритмов реабилитации и управления функциональным состоянием является актуальной задачей [4, 6, 10].

Живая клетка обладает свойствами и механизмами, предназначенными для «автоматизированной» переработки органического вещества, химической энергии и молекулярной информации. В настоящее время исследуются только те процессы, которые в живой клетке являются вторичными (последовательности химических реакций основных путей клеточного метаболизма), зависящими от работы системы управления. Управляющие процессы на клеточном уровне до сих пор практически не изучены, однако они составляют главную сущность живого, и только они обеспечивают все жизненные процессы клеток и организмов [1]. Соответственно, *функциональное состояние* (ФС) организма зависит, в частности, от биохимических реакций, происходящих на молекулярном уровне. Их динамика может приводить к серьезным перестройкам функционального состояния организма в целом.

**Цель исследования** – разработка биотехнической системы для автоматического управления процессом дозированного введения лекарственных средств путём непрерывной регистрации ряда психофизиологических параметров функционального состояния человека.

**Материалы и методы исследования.** Для исследования и прогнозирования ФС необходимо изучение комплекса физиологических и биохимических параметров организма. Ранее были предложены пути совершенствования технических средств и методов оценки психофизиологических параметров для оценки ФС организма, а также определены критерии, основные информационные показатели деятельности оператора и их значимость [2]. Многочисленными исследованиями показано, что совокупности информативных параметров в большинстве случаев не позволяют установить однозначность между выбранными показателями функционирования организма и его реальным ФС. Кроме того, необходимость получения оперативной информации о ФС ограничивает применение наиболее информативных психофизиологических параметров из-за сложности их регистрации или из-за несоответствия постоянной времени изменения показателей ритму работы, что является неприемлемым условием при оценке ФС.

Управление ФС организма в реальном масштабе времени требует разработки специальных моделей управления, что представляет собой сложную и трудоёмкую задачу. Однако, использование аппаратно-программных средств – *биотехнических систем* (БТС) даёт возможность преодолевать трудности, проводить анализ ФС по всему комплексу выбранных показателей и обеспечивать необходимое качество управления, повысить достоверность и качество проводимых исследований.

Для каждой структурно-функциональной единицы «живого» (клетки, органа, организма, популяции) существует механизм установления гомеостаза, а также определенные «узлы» управления действиями, приводящими систему к устойчивому неравновесию. Эффективным для управления ФС является использование биологической *информационной обратной связи* (ИОС). Иначе говоря, информация о состоянии пациента или одной из его функциональных систем используется для непрерывного или дискретного управления внешним воздействием. При этом *on-line* регистрация и анализ психофизиологических параметров организма с последующим функциональным преобразованием выбранного (из списка психофизиологических параметров) сигнала и предъявлением его в сферу органов чувств испытуемого осуществляется в БТС. Функционирование ИОС направлено на поддержание обеспечения нормального состояния организма в системе гомеостаза.

Обоснованием использования контура ИОС в БТС с целью повышения надежности и эффективности деятельности оператора с технической системой и способов их реализации методом саморегуляции ФС организма являются результаты, полученные при проведении экспериментов с операторами [3]. При этом реализуются методики активной биологической обратной связи, когда регистрируются физиологические параметры, с использованием многоконтурной ИОС, по которым передается информация о техническом состоянии системы, а также информацию о результатах деятельности человека–оператора, и его ФС в оптимально закодированном виде [5, 9].

Контур ИОС стабилизирует регистрируемые психофизиологические параметры и обеспечивает получение и наглядное отображение информации о динамике изменения ФС человека в зависимости от нагрузки и условий труда [3].

Существует несколько вариантов предъявления информации через каналы ИОС. В первом варианте осуществляется *уведомительная обратная связь* (УОС), когда оператору предъявляется предупреждающая информация о возможном изменении психофизиологических параметров организма. Однако эффективность действия УОС доказана только в операторской деятельности, когда оператору предъявляется информация о высоковероятном изменении параметров как технических систем, так и психофизиологических характеристик организма. В этом случае оператор концентрирует внимание на предъявляемую информацию и допускает меньше ошибок в своей деятельности [9], но при этом возрастает нервно-психическое напряжение и быстрее наступает утомляемость.

Второй вариант предусматривает информирование оператора об отклонениях параметров от допустимой нормы в реальном масштабе времени. При этом реализуется *отрицательная обратная связь* (ООС). В третьем варианте рассматривается способ подачи информации в зависимости от профессиональных действий оператора и от его ФС – *адаптивная обратная связь* (АОС).

Анализ многочисленных исследований в области биологических обратных связей, использующих информацию о текущем состоянии испытуемого (пациента) для его коррекции и реабилитации, позволяет предположить возможность использования ИОС для научно обоснованного управления процессом фармакотерапии (например, внутривенными капельными вливаниями). Основанием для принятия решения о скорости вливания, о досрочном завершении процедуры могут служить: непрерывный контроль частоты сердечных сокращений, переходные процессы в кардиограмме, вариабельность сердечного ритма, мониторинг артериального давления. После функционального преобразования в вид, требуемый для устройства управления, управляющий сигнал анализируется экспертной системой и поступает в исполнительное устройство. Экспертная система – персонализированная база данных на основе базы знаний – формируется врачами-специалистами с учетом современных достижений кардиологии и кардиоритмографии и содержит персональные сведения о каждом пациенте в форме его минимальной и максимальной физиологической нормы. Таким образом, рассмотренная биотехническая система является информационной по входу и вещественной по выходу.

Различные биохимические параметры пациента также могут быть источником информации для принятия решений как сигнального, так и тревожного характера. Однако в настоящее время БТС такого типа рассматриваются как перспективные. Информация о результатах влияния процедуры внутривенных капельных вливаний привлекательна тем, что позволяет подвергать анализу и коррекции биохимические процессы на недостижимом для других технологий уровне. Большой интерес представляет также изучение воздействия *лекарственных средств* (ЛС) для коррекции количественного и качественного состава фармпрепарата [1].

Попадая в организм, ЛС взаимодействует с различными молекулярными, клеточными или органическими структурами. В результате этого в клетках изменяются биохимические и/или биофизические процессы, приводящие к изменению их функционального состояния, имеет место первичная фармакологическая реакция или первичный фармакологический ответ. Изменение физико-химического состояния клеток органа-мишени под влиянием ЛС приводит к изменению функции либо этого органа, либо функциональной системы организма, в состав которой входит этот орган-мишень, что в конечном итоге так или иначе влияет на состояние всего организма. Следовательно, конечный фармакологический эффект лекарственного средства в целом организме может рассматриваться как результат последовательных функциональных изменений в системе «клетка-мишень → орган → система органов → целостный организм», т. е. конечный фармакологический ответ всегда является интегральной величиной [8].

подавляющее большинство лекарственных средств оказывает лечебное действие путем изменения деятельности физиологических систем клеток, которые вырабатывались у организма в процессе эволюции. Под влиянием лекарственного вещества в организме, как правило, не возникает новый тип деятельности клеток, лишь изменяется скорость протекания различных естественных процессов. Торможение или возбуждение физиологических процессов приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей организма.

Несмотря на огромное количество ЛС, представленных в клинической практике, разнообразные механизмы, лежащие в основе их фармакологического действия на клетки-мишени, фармпрепараты могут оказывать четыре вида/типа воздействия: возбуждающее – стимулирующее физиологическую активность клеток; тормозящее – угнетающее функциональную активность; регулирующее – нормализующее функциональную активность; замещающее – способствующее синтезу биологически активных веществ, образование которых в организме по каким-либо причинам нарушено.

Связь «доза-эффект» является важным фармакодинамическим показателем. Обычно этот показатель представляет собой не простое арифметическое отношение и графически может отображаться различными видами кривых. Каждое лекарство обладает рядом полезных и нежелательных свойств. Чаще всего при увеличении дозы лекарства до определенного предела желаемый результат возрастает, но при этом могут возникать нежелательные эффекты. Отношение доз лекарства, при которых вызывается побочный или желаемый эффект, используют для характеристики границы безопасности или терапевтического индекса препарата. Терапевтический индекс препарата можно рассчитывать по соотношению его концентраций в плазме крови, вызывающих нежелательные (побочные) эффекты, и концентраций, оказывающих терапевтическое действие, что более точно может характеризовать соотношение эффективности и риска применения данного ЛС.

Применение лекарственных средств, при различных болезнях и патологических процессах может сопровождаться существенными изменениями фармакокинетики (всасывания, распределения в органах и тканях, метаболизма и экскреции) и фармакодинамики (эффектов и механизмов действия) [8]. Эти об-

стоятельства требуют текущего контроля за характером и выраженностью действия лекарственных средств и при необходимости коррекции или изменения схем их применения.

**Результаты и их обсуждение.** Нами предложен алгоритм коррекции функционального состояния человека при автоматическом управлении введением лекарственных средств с использованием информационной обратной связи. В данном алгоритме реализована система, которая позволяет наблюдать за изменением состояния, например, кардиореспираторной системы (ЭКГ, кардиоритмограмма, дыхание и др.) в реальном времени при применении лекарственных препаратов и контролировать их дозировки при помощи управления психофизиологическим воздействием. Для достижения этих целей регистрируются информативные параметры в зависимости от состояния организма с помощью различных датчиков. Далее формируются сигналы ИОС, которые предъявляются человеку в реальном времени на мониторе, отображающем физиологические показатели после функционального преобразования, удобными для восприятия органами чувств.

Таким образом, создаются уникальные возможности для наиболее эффективного воздействия лекарственных средств на больной орган, что позволяет активизировать естественные процессы саморегуляции.

На рис. отображена функциональная схема системы для контроля и коррекции ФС при применении лекарственных средств с использованием информационной обратной связи, где с БО специальными датчиками регистрируются физиологические параметры состояния организма, выбранные врачом с помощью *блока выбора физиологических параметров* (БВФП) в зависимости от медицинских показаний. Соответствующая информация через БВФП поступает на *аналоговый мультиплексор* (АМ), затем на *аналого-цифровую преобразователь* (АЦП), далее на *блок первичной обработки* (БПО), который выполняет функцию процедуры и критерии выявления физиологических показателей.

При рассмотрении проблем выявления физиологических показателей по физиологическим сигналам – *блок первичной обработки* (БПО) и оценки функционального состояния по физиологическим показателям – *блок вторичной обработки* (БВО) – обоснована возможность независимого проведения первичной и вторичной обработки физиологических сигналов. В этом случае первичная информация нормированных значений вводится в *блок памяти* (БП), с учетом возрастных критериев и др. Соответственно, БВО осуществляет сравнение с текущими значениями физиологических параметров. Далее информация поступает на *блок принятия решений* (БПР) для достоверной и своевременной оценки актуального состояния пациента, а это позволяет рекомендовать более подходящий метод для *формирования сигнала информационной обратной связи* (БФСИОС), а также для формирования управляющего сигнала для блока контроля и *дозировки лекарственных препаратов* (БКДЛП). БФСИОС формирует сигнал, который несет информацию о физиологических показателях в закодированной форме в реальном масштабе времени. Далее сигнал отправляется на *устройство предъявления информации 1* (УПИ1), в данном случае этот монитор врача, который отображает физиологические показатели, а *устройство предъявления информации 2* (УПИ2) предназначено для предъявления информации пациенту через коммутатор по усмотрению врача (для осуществления ИОС), по которому передается информация о ФС организма в закодированном виде, кодирование можно произвести по цвету, по форме или непосредственно физиологические параметры, которые соответствуют функциональному состоянию организма пациента, а также рассматриваются варианты звукового сопровождения через наушники, по которым производят коррекцию психофизиологического состояния врачом или осуществляется музыкальное сопровождение любимых произведений пациента, параметры которых согласованы с показателями ритмической структуры физиологических параметров (например, ЭКГ). Таким образом, создаются уникальные условия для адаптивной стимуляции. Такой вариант стимуляции, который совмещает в себе элементы информационной обратной связи, аудиовизуальной стимуляции и музыкотерапии, позволяет активировать естественные процессы саморегуляции, что способствует эффективному восстановлению физиологических функций организма.



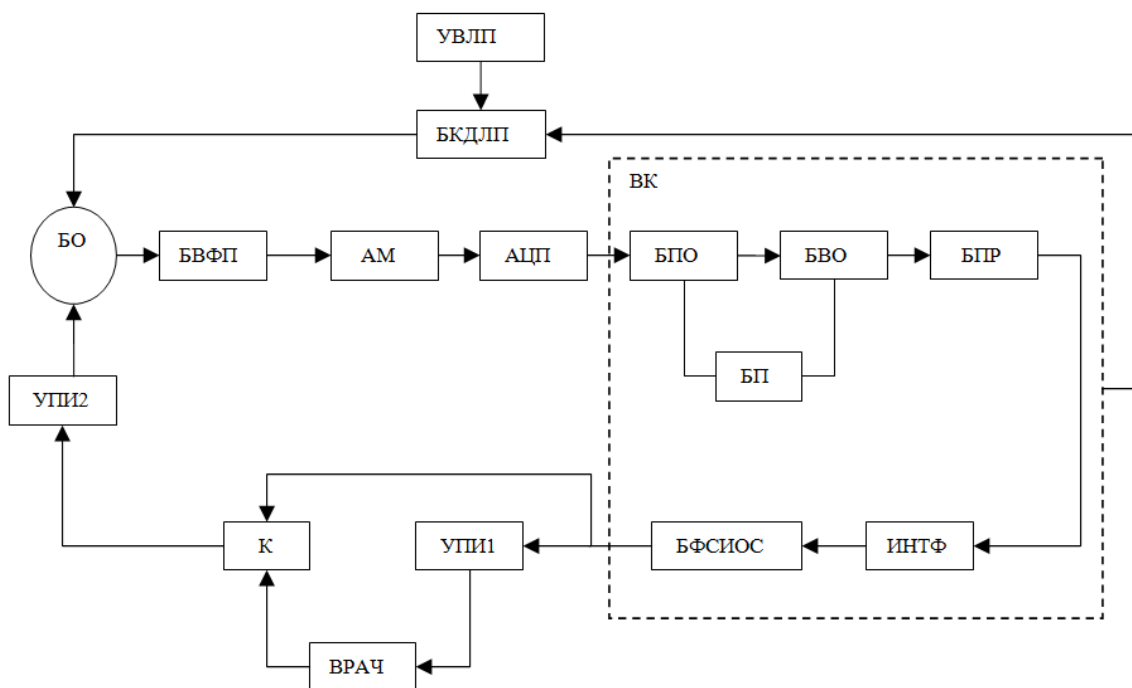


Рис. Функциональная схема системы контроля и коррекции ФС при применении лекарственных средств с использованием информационной обратной связи

Важной составляющей в приведенной структурной схеме является *устройство ввода лекарственных препаратов (УВЛП)*, который подключен к БКДЛП. Особенность работы данных устройств заключается в следующем: в зависимости от состояния пациента врач назначает лекарственные препараты с определенной дозировкой в течение определенного времени, наиболее простой пример – это капельница – при улучшении показателей физиологических параметров устройство дозировки лекарственных препаратов дает команду об уменьшении количества подаваемых лекарств в БО или подает сигнал о прекращении подачи лекарства врачу и, соответственно, наоборот. Кроме того, такая система позволит оптимизировать дозу лекарств в таблеточном, порошковом и других вариантах, в этом случае информация об изменении ФС передается на устройство отображения информации врача или заносится в память системы для дальнейшей корректировки назначаемой дозы лекарств.

Следует подчеркнуть, что в использовании ИОС-технологий пациент (или, можно сказать, испытуемый) непосредственно участвует в управлении своим состоянием, в отличие от устройств со светозвуковой стимуляцией, в которых он остается пассивным во время проведения сеанса. Универсальность данной системы заключается в возможности использования при лечении разных видов заболеваний. Ранее проведенные исследования подтверждают эффективность использования ИОС в целях управления ФС организма в операторской деятельности, и результаты экспериментов приведены в работах Попечителя Е.П., Ахлакова М.К., Суворова Н.Б. и других авторов, работающих в этом направлении [2, 7].

В дальнейшем предусмотрен вариант использования *вычислительного комплекса (БК)*. Для этих целей разрабатываются программные средства, которые позволят осуществлять обработку регистрируемой информации с использованием ИОС.

#### Выводы:

1. Данная технология дает возможность оптимизировать дозу лекарственных препаратов при проведении лечебно-восстановительных процедур.
2. Использование ИОС позволит активизировать процесс восприятия лекарственных препаратов на клеточном уровне, а также ускорить процесс восстановления с помощью аутотренинга путем психофизиологического воздействия на собственный организм за счет информации, получаемой по цепи обратной связи в кодированном виде.

#### Литература

1. Ахлаков М.К., Мунассар М.А. Активизация регуляторных способностей организма человека информационной обратной связью // Журнал «Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». 2015. № 2. С. 54–60.

2. Ахлаков М.К. Информационная обратная связь как средство обеспечения надежности и эффективности деятельности оператора биотехнических систем: Автореферат дисс. на соискание уч. ст. к.т.н. СПб, 1996.
3. Дубынин В.А. Регуляторные системы организма человека. М.: Дрофа, 2003. 368 с.
4. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Особые свойства биосистем и их моделирование // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 331–332.
5. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология и терапия. М.: СПб, 1998. С 6–30.
6. Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Субботина Т.И., Морозов В.Н. Регуляция свободно-радикальных процессов модулирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. № 5. С. 77–79.
7. Суворов Н.Б. Адаптивные системы знакопеременного биоуправления. Монография «Телемедицина. Новые информационные технологии на пороге XXI века» (под ред. Юсупов Р.М., Полонников Р.И.). СПб: СПИИ РАН. 1998. С. 253–272.
8. Суворов Н.Б., Падерно П.И. Надёжность человека в системах управления. Учебное пособие. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2011. 64 с.
9. Судаков К. В. Нормальная физиология. М.: ООО « Медицинское информационное агентство», 2006. 920 с.
10. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. №2. С. 34–37.
11. Mougiakakou S.G., Diagnosis A. Telematics Enabled System for Medical Image Archiving, Management and Diagnosis Assistance. IEEE IST, 2006. P. 1265–1290.
12. Suvorov N. Psychophysiological Training of Operators in Adaptive Biofeedback Cardiorhythm Control // The Spanish Journal of Psychology. 2006. V. 9, N.2. 193–200.

#### References

1. Akhlov MK, Munassar MA. Aktivizatsiya regulatorynykh sposobnostey organizma cheloveka informatsionnoy obratnoy svyaz'yu. Zhurnal «Izvestiya SPbGETU «LETI». 2015;2:54-60. Russian.
2. Akhlov MK. Informatsionnaya obratnaya svyaz' kak sredstvo obespecheniya nadezhnosti i effektivnosti deyatelnosti operatora biotekhnicheskikh sistem [dissertation]. Sankt-Peterdurg (Sankt-Peterburg region); 1996. Russian.
3. Dubynin VA. Regulatorynye sistemy organizma cheloveka. Moscow: Drofa; 2003. Russian.
4. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Osobyte svoystva biosistem i ikh modelirovaniye. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:331-2. Russian.
5. Mikhaylov IB. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Moscow: SPb; 1998. Russian.
6. Savin EI, Khadartsev AA, Ivanov DV, Subbotina TI, Morozov VN. Regulyatsiya svobodnoradikal'nykh protsessov moduliruyushchim vozdeystviem elektromagnitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;5:77-9. Russian.
7. Suvorov NB. Adaptivnye sistemy znakoperemennogo bioupravleniya. Monografiya «Telemeditsina. Novye informatsionnye tekhnologii na popoge XXI veka» (pod red. Yusupov RM, Polonnikov RI). Sankt-Peterburg: SPII RAN; 1998. Russian.
8. Suvorov NB, Paderno PI. Nadezhnost' cheloveka v sistemakh upravleniya. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg: SPbGETU «LETI»; 2011. Russian.
9. Sudakov KV. Normal'naya fiziologiya. Moscow: ООО « Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2006. Russian.
10. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;2:34-7. Russian.
11. Mougiakakou SG, Diagnosis A. Telematics Enabled System for Medical Image Archiving, Management and Diagnosis Assistance. IEEE IST; 2006.
12. Suvorov N. Psychophysiological Training of Operators in Adaptive Biofeedback Cardiorhythm Control. The Spanish Journal of Psychology. 2006;9(2):193-200.

#### Библиографическая ссылка:

Ахлаков М. К., Мунассар М. А., Суворов Н.Б. Особенности организации управления функциональным состоянием организма человека при проведении оздоровительно-восстановительных процедур // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-8. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-8.pdf> (дата обращения: 16.02.2016). DOI: 10.12737/18563.

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И УЛУЧШЕНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ МЕТОДОВ ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

А.К. АНТОНОВ

*РНИИМУ имени Н.И. Пирогова кафедра онкологии и лучевой терапии ЛФ,  
ул. Островитянова, д.1, г. Москва, Россия, 117997*

**Аннотация.** За последние годы отмечен заметный рост числа пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата. Костная система является одной из наиболее поражаемых при различных онкологических заболеваниях, например, при раке молочной железы, простаты, почек, щитовидной железы, раке легких, желудочно-кишечного тракта.

Нами используются индивидуальное металлополимерное экспресс-эндопротезирование для замещения дефектов костей при первичных и вторичных опухолях опорно-двигательного аппарата и позвоночника.

Целью и задачей работы было показать возможности предложенной хирургической методики и повышение ее эффективности за счет применения новых методов иммунодиагностики, суть которой заключалась в оценке состояния естественного иммунитета с определением уровня аутоантител только в пораженных органах и иммунокоррекции в раннем послеоперационном периоде с применением иммуноглобулинов, быстродействующих адаптогенов-иммуномодуляторов «Витавис» и мощного антиоксиданта Анолита нейтрального, полученного на установке СТЕЛ НПО «Экран» Медико-технической академии.

Использование быстродействующих адаптогенов-иммуномодуляторов, Анолита нейтрального, иммуноглобулинов позволило оптимизировать послеоперационную динамику биохимических и иммунных показателей, снизить риск осложнений и ускорить заживление раны, ускорить «приживление» эндопротезов, сократить послеоперационный период.

Новый подход к оценке иммунного статуса при онкозаболеваниях по уровню аутоиммунитета позволяет: выявлять пораженные опухолевым процессом органы (очаги, микроочаги, метастазы, скрытые метастазы), выявлять наличие системной активации или супрессии иммунитета, что является обоснованием применения иммуносупрессивной или иммуностимулирующей терапии. Выявление системной иммуносупрессии по гуморальному типу позволяет использовать новые методы иммунотерапии при онкозаболеваниях – Ig-терапию, также подбирать индивидуальные схемы терапии с учетом степени иммуносупрессии.

**Ключевые слова:** быстродействующий адаптоген Витавис, металлополимерные экспресс-эндопротезирование, Анолит нейтральный, определение уровня естественных аутоантител.

**SURGICAL TREATMENT AND IMPROVEMENT RECOVERY PROCESSES IN PATIENTS WITH THE MUSCULOSKELETAL TUMORS BY THE APPLICATION OF NEW METHODS OF IMMUNODIAGNOSTICS AND IMMUNOCORRECTION**

A.K. ANTONOV

*Russian National Research N.I. Pirogov Medical University,  
Department of oncology and radiation therapy LF, Ostrovityanov str., 1, Moscow, Russia, 117997*

**Abstract.** In recent years there has been a marked increase in the number of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system. Skeletal system is one of the most affected in various cancer diseases, such as breast, prostate, kidney, thyroid, lung cancer, gastro-intestinal tract.

The authors use the individual metal-polymer express-endoprosthesis for replacement of bone defects in primary and secondary tumors of the musculoskeletal system and spine.

The purpose and the objectives of this study were to present the possibilities of proposed surgical technique and to increase its effectiveness by the use of the new immunodiagnostic methods. The essence of immunodiagnosics was assessment the state of natural immunity to the definition of autoantibody levels only in the affected organs, as well as immune correction in the early postoperative period using immunoglobulins, fast adaptogens, immunomodulators "Vitavis" and powerful antioxidant neutral Anolyte produced at the facility Stela NPO "Screen" of the Medical and Technical Academy.

Use of the fast adaptogens, immunomodulators, neutral Anolyte, immunoglobulins allows to optimize postoperative dynamics of biochemical and immune parameters, to reduce the risk of complications and to accelerate wound healing, to speed up the "engraftment" implants, to reduce the postoperative period.

A new approach to the evaluation of the immune status at the level of oncological diseases of autoimmunity allows to identify the affected tumor process bodies (lesions, microlesions, metastases, hidden metastases), to detect the presence of systemic activation or suppression of the immune system, which is the justification for the use of immunosuppressive or immunostimulatory therapy.

Identifying systemic immunosuppression by humoral type allows to use new methods of immunotherapy of oncological diseases - Ig-therapy, as well as to select individual regimens according to the degree of immunosuppression.

**Key words:** fast-adaptogen Vitavis, metal-polymer express-endoprosthesis, neutral Anolyte, determination of the level of natural autoantibodies.

**Введение.** За последние годы отмечен заметный рост числа пациентов с первичными и метастатическими опухолями опорно-двигательного аппарата. Костная система является одной из наиболее поражаемых при различных онкологических заболеваниях, например, при раке молочной железы, простаты, почек, щитовидной железы, раке легких, желудочно-кишечного тракта.

Только на долю рака молочной железы и простаты приходится 80% всех метастатических поражений костной системы. При раке почек – 30%, щитовидной железы – 20%, раке легких – 10-20%, желудочно-кишечного тракта – 5-10% и т.д. Метастазы чаще всего локализуются в позвонках, в ребрах, костях таза, бедренной и плечевой костях. В последние годы довольно быстро развиваются все направления терапии злокачественных опухолей и в том числе реконструктивно-ортопедическая хирургия.

До настоящего времени хирургами применяются радикальные методы лечения разной степени сложности, включая ампутации, экзартикуляции, резекции, в разной степени нарушающие функцию опорно-двигательного аппарата. Нами используются индивидуальное металлополимерное экспресс-эндопротезирование для замещения дефектов костей при первичных и вторичных опухолях опорно-двигательного аппарата и позвоночника.

Оценка иммунного статуса при онкопатологии осуществляется следующими методами:

1. Определение уровня онкомаркеров;

2. Определение трех звеньев иммунитета: клеточного, гуморального, фагоцитарного;

*клеточное звено* – это оценка содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровня естественных киллеров, определение количества активированных клеток в крови; это также оценка функциональной активности мононуклеаров (реакции бластной трансформации лимфоцитов под действием митогенов, в т.ч. опухолевых), продукция различных цитокинов функциональная активность естественных киллеров;

*гуморальное звено* – это определение уровня иммуноглобулинов классов *A, M, G*;

*фагоцитарное звено* – это оценка функциональной активности нейтрофилов, моноцитов крови.

3. Определение интерферонового статуса (продукция интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$ , их содержание в сыворотке крови).

Данный подход позволяет оценивать содержание и функциональную активность иммунокомпетентных клеток, участвующих в уничтожении опухолевых клеток в организме.

Учитывая, что при опухолевых заболеваниях после химио-лучевой терапии, особенно на поздних стадиях, имеют место инфекционные осложнения: бактериальные вирусные, грибковые инфекции, рекомендуется оценивать фагоцитарное звено иммунитета: бактерицидную способность нейтрофилов, моноцитов крови, а также определение функциональной активности фагоцитов по способности образовывать активные формы кислорода, по активности ферментов в фагоцитах, (например, миелопероксидазы), по экспрессии рецепторов активации: *CD 95, CD 11b, CD 31*.

**Цель исследования.** Целью и задачей работы было показать возможности предложенной хирургической методики и повышение ее эффективности за счет применения новых методов иммунодиагностики и иммунокоррекции в раннем послеоперационном периоде с применением иммуноглобулинов, быстродействующих адптогенов-иммуномодуляторов «Витавис» и мощного антиоксиданта Анолита нейтрального, полученного на установке СТЕЛ НПО «Экран» Медико-технической академии.

**Материалы и методы исследования.** Важным в оценке иммунитета при опухолевых заболеваниях является характеристика гуморального звена иммунитета, определение уровня иммуноглобулинов *A, M, G* в сыворотке.

В соответствии с данным подходом к иммунодиагностике опухолевых заболеваний осуществляется иммунотерапия, направленная на восстановление нарушенных звеньев иммунитета, на уменьшение выраженности иммунодефицитного состояния, возникшего в результате наличия опухолевого процесса или в результате появления осложнений, связанных с проведением химиолучевой терапии, оперативного лечения.

Иммунотерапия оказывает положительный эффект при химиолучевой терапии, уменьшая резистентность к химиопрепаратам и лучевой терапии, препятствует возникновению инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

В качестве иммунологических препаратов при онкологических заболеваниях используются препараты  $\alpha$  и  $\gamma$  интерферонов, интерлейкин-2 (ронколейкин), иммуномодуляторы–полиоксидоний, галавит, препараты тимического ряда (имунофан, неоген, тактивин), препараты костномозгового происхождения, противоопухолевые вакцины, моноклональные антитела, препараты альфафетопротеина, быстродействующие адаптогены «Витавис», Анолит нейтральный.

Несмотря на многолетние исследования иммунных препаратов при онкологических заболеваниях оказалось, что их эффективность особенно в качестве монотерапии достаточно мала. Нет критериев дифференциального назначения препаратов, не разработаны длительные схемы (повторные курсы) применения иммунных препаратов.

В настоящее время существуют новые теоретические идеи, которые могут быть положены в основу иммунодиагностики и иммунотерапии опухолевых заболеваний. Данные идеи связаны с пересмотром роли аутоантител в организме человека, оценкой состояния естественного аутоиммунитета. Основные положения о роли естественных аутоантител в нормальном функционировании органов и систем организма заключается в следующем:

1. В организме здорового человека существует физиологический уровень аутоантител ко всеантигенам органов и тканей.

2. Естественные аутоантитела в организме человека выполняют роль «мусорщиков» – удаляют из органа поврежденные клетки, продукты апоптоза клеток, являются провоспалительными агентами (подавляющим активность противовоспалительных ферментов, цитокинов).

3. При определении уровня естественных аутоантител важно оценивать как повышенный их уровень, указывающий на наличие системного воспалительного процесса, активации иммунитета, так и пониженный, который связан с развитием иммунодефицитного состояния по гуморальному типу.

**Результаты и их обсуждение.** При онкологических заболеваниях оценка состояния естественного аутоиммунитета позволяет выявить две группы пациентов независимо от диагноза:

– с признаками системной активации иммунитета, или с увеличением уровня аутоантител только в пораженных органах;

– с признаками системной иммуносупрессии или органотропной иммуносупрессии.

Отмечено, что пациенты с высоким уровнем органных антител и при системной активации иммунитета имеют более благоприятный прогноз течения основного заболевания (по шкале Карновского (качество жизни)), чем пациенты с признаками органной и системной иммуносупрессии.

Пациентам с иммуносупрессией по гуморальному типу ( $n=120$ ), проведена терапия иммуноглобулинами, в/в капельно в дозе, определяемой по выраженности иммуносупрессии. У пациентов после применения иммуноглобулинов отмечались положительные клинико-лабораторные изменения. Улучшилась переносимость химиопрепаратов, отсутствовали инфекционные осложнения после операций, ХТ, улучшалось субъективное состояние (качество жизни пациентов по шкале Карновского).

Таким образом, использование нового подхода к оценке иммунного статуса при онкозаболеваниях по уровню аутоиммунитета позволяет: выявлять пораженные опухолевым процессом органы (очаги, микроочаги, метастазы, скрытые метастазы), выявлять наличие системной активации или супрессии иммунитета, что является обоснованием применения иммуносупрессивной или иммуностимулирующей терапии. Выявление системной иммуносупрессии по гуморальному типу позволяет использовать новые методы иммунотерапии при онкозаболеваниях – Ig-терапию, также подбирать индивидуальные схемы терапии с учетом степени иммуносупрессии.

Таблица

**Изучение состояния противоопухолевого иммунитета и функционального состояния лимфоцитов**

Изученные показатели	До операции $n=32$	После операции на 5-е сутки	
		С иммуномодулятором $n=16$	Контроль $n=16$
НК клетки, %	13,6±1,2	10,4±1,0*	9,7±1,3**
НК клетки, тыс./мл	0,32±0,04	0,11±0,01*	0,17±0,02**
РТМЛ%(КОНА)(5мкг/мл)	82,5±8,3	76,4±8,3*	81,3±8,0
РТМЛ%(ФГА)(25мкг/мл)	94,3±9,5	81,2±7,4*	90,0±10,0

Примечание: \* –  $p<0,05$  – в сопоставлении с показателями до операции;  
 \*\* –  $p<0,05$  – между группами после операции

Всего прооперировано 456 больных. Из них с первичными опухолями – 19 и с метастатическими – 437 человек.

Все прооперированные пациенты получали специфическое лечение в ЦНИИРИ МЗ РФ, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ онкологии им. П.А. Герцена, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, онкологическом диспансере № 1 г. Москвы по стандартным схемам лучевой и химиотерапии опухолей (цитостатика, гормональные препараты, бифосфонаты, быстродействующие адаптогены-иммуномодуляторы «Витавис» и Анолит нейтральный как антиоксидант и антисептик, которым обрабатывали операционные раны), иммуноглобулины и системную лучевую терапию метастроном (стронций 89-хлорид). Применение новых методов иммунодиагностики и использование быстродействующих адаптогенов-иммуномодуляторов, Анолита нейтрального, иммуноглобулинов позволяет оптимизировать послеоперационную динамику, биохимические и иммунные показатели, снизить риск осложнений и ускорить заживление раны, ускорить «приживание» эндопротезов, сократить послеоперационный период.

В качестве клинического примера высокой эффективности применения иммуноглобулинотерапии (в/в) при онкозаболеваниях приводим историю болезни пациента К.

Пример № 1

Пациент К. 39 лет.

Диагноз: рецидивирующая злокачественная фиброзная гистиоцитома мягких тканей левого бедра (две опухоли: 6×4 см, 3×2,2 см) с 2000 г.

С 2001 по 2007 гг. отмечено 6 рецидивов, длительность ремиссии сократилась с 12 месяцев в 2001 г. До 4 месяцев в 2006 г. Проведено оперативное лечение, многократные курсы химиотерапии, лучевая терапия. Опухоль резистентна к химиотерапии. В мае 2006 в ОНЦ г. Москвы рекомендована ампутация бедра.

Пациенту назначена иммунотерапия: иммуноглобулин в дозе 1 г/кг – 1 раз в 3 месяца. Местно  $\gamma$ -интерферон (Ингарон).

Находится под наблюдением в течение 1 года. За этот период: восстановилась чувствительность опухоли к химиотерапии после комплексного лечения, отмечено уменьшение опухолевых очагов в 2 раза.

Пример № 2

Пациент Б. 6 лет.

Диагноз: Теротаблостома пресокральной области. Быстрый рост опухоли с захватом левой ягодичной области. Проведено 11 курсов химиотерапии на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина и Российской Республиканской больницы. Наряду с основным лечением назначена иммунотерапия: иммуноглобулин в дозе 1г/кг – 1 раз в неделю в течение месяца, быстродействующие иммуномодуляторы «Витавис» в виде таблетированных препаратов 2 раза в день, стерильные инъекции внутримышечно и микстура «Витавис» 6 капель 1 раз в день. Пациент легко перенес курсы химиотерапии, произошел регресс опухоли до 3-3,5 см. Больной успешно прооперирован, состояние удовлетворительное. Находится под наблюдением.

Приводятся клинические примеры хирургического лечения онкологических больных:

Больная М., 75 лет. Диагноз: рак правой молочной железы с множественными костными метастазами в череп, таз, левую плечевую кость. Патологический (метастатический) перелом левой плечевой кости в средней трети.

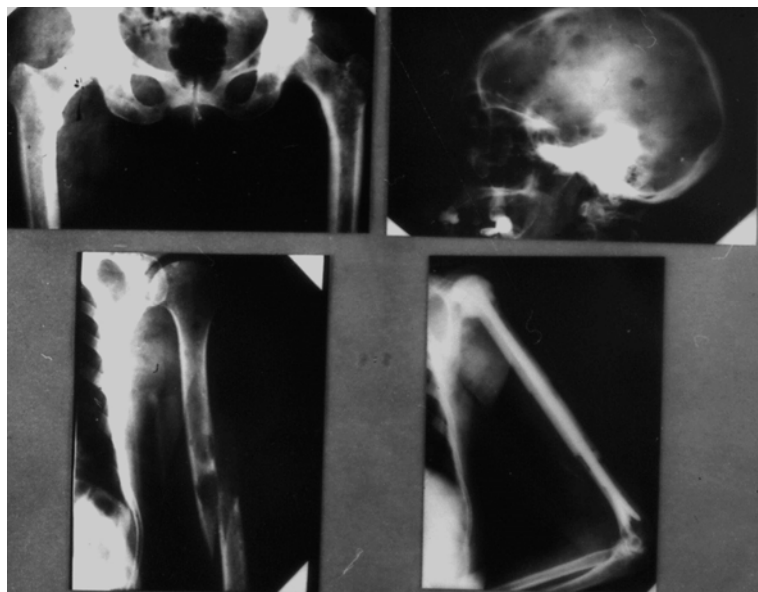


Рис. 1. Больная М., 75 лет. Патологический (метастатический) перелом левой плечевой кости в средней трети. Произведено металлополимерное – экспресс эндопротезирование суставного конца левой плечевой кости. Больная была реабилитирована, полностью обслуживала себя дома, прожила два года

Больная М., 30 лет. Диагноз: злокачественная остеобластокластома нижней трети левой плечевой кости.



*Рис. 2.* Больная М., 30 лет. Произведено однополюсное металлополимерное эндопротезирование левого локтевого сустава



*Рис. 3.* Больная М., 30 лет. Реабилитирована, работает на ферме, рецидива нет, наблюдается в течение пяти лет

Больной И., 65 лет. Диагноз: хондросаркома третьей и четвертой пястных костей левой кисти с вовлечением сухожилий-разгибателей и мягких тканей.



Рис. 4. Больной И., 65 лет. Внешний вид опухоли левой кисти



Рис. 5. Больной И., 65 лет. Произведено металлополимерное эндопротезирование пястнофаланговых суставов третьего и четвертого пальцев кисти, пластика сухожилий-разгибателей с использованием Ligamentum palmaris через отдельный разрез внутренней поверхности предплечья с удалением мягкотканого компонента опухоли



Рис. 6. Больной И., 65 лет. Больной реабилитирован. Занимается полезным трудом у себя на даче. Крайне неохотно и редко, ссылаясь на большую занятость, приезжает на осмотр к врачу. Наблюдается в течение пяти лет



Оценка ближайших функциональных результатов показала, что в основной группе – 78% случаев – получены хорошие результаты, а в 21% случаев удовлетворительные результаты. Неудовлетворительные результаты имели место всего в 0,6% случаев в связи с летальным исходом 3-х пациентов за счет прогрессирования основного заболевания. В раннем послеоперационном периоде больные вставали на ноги и начинали полностью обслуживать себя в среднем на 10-15 суток раньше, чем пациенты контрольной группы. Большинство больных отмечали уменьшение болевого синдрома и расценивали качество своей жизни как хорошее. Больные наблюдались в течение 5 лет.

**Выводы:**

1. Металлополимерное эндопротезирование является наиболее перспективным методом хирургического лечения больных с опухолями костей.
2. Определение уровня естественных аутоантител к органам и тканям при помощи ЭЛТ – тестов позволяет составить иммунную картину организма онкологического больного.
3. Данный подход позволяет выявить патологию органов на ранней стадии (до биохимических изменений, УЗИ, КТ исследований), в том числе на ранней стадии метастазирования в различные органы и ткани.
4. Низкий уровень естественных аутоантител является показанием к назначению иммуноглобулинов, адаптогенов «Витавис» у онкобольных при поздних стадиях заболевания, что приводит к повышению качества жизни этих пациентов.
5. Метод вместе с применением быстродействующих адаптогенов-иммуномодуляторов «Витавис» и Анолита нейтрального обеспечивает более быструю медицинскую, социально-бытовую реабилитацию больных с опухолями костей и тем самым улучшает качество жизни больных.
6. Этот вид хирургического лечения имеет простую методику и отличается дешевизной применяемых отечественных технических средств, доступен большому числу онкологических пациентов России.

**Литература**

1. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В. Испытание препаратов растительного происхождения для профилактики и нетоксической терапии онкологических заболеваний на экспериментальных моделях // Вестник РАМН. 1994. № 2. С. 52–55.
2. Бочарова О.А. Адаптогены как средства профилактической онкологии // Вестник РАМН. 1999. № 5. С. 49–53.
3. Бучнов А.Д., Гречко А.Т., Мурга Я.Т. Адаптивная фармакологическая коррекция функциональных нарушений у молодого пополнения с гипотрофией // Военно-медицинский журнал. 2000. Т. 321, № 4. С. 66–69.
4. Бучнов А.Д., Гречко А.Т., Мурга Я.Т. Фармакотерапия «быстродействующими адаптогенами» нарушений при гипотрофии у призывников // Проблемы реабилитации. 2000. № 1. С. 144–147.
5. Ван дер Эртвэг А.Дж.М., Шепер Р.Д., Пинедо Г.М. Специфическая иммунотерапия в онкологии: вызов следующему тысячелетию // Материалы 3-й конференции онкологов. СПб., 1999. С. 18–20.
6. Гречко А.Т., Садыков Р.Р. Разработка «быстродействующих адаптогенов» – эффективных фармакологических средств для комплексного лечения нейровегетативных нарушений // тез. докл. Всерос. науч. конф.: Кардиология. Успехи, проблемы и задачи (актуальные вопросы ишемической болезни сердца и артериальных гипертензий). СПб., 1993. С. 45–46.
7. Гречко А.Т. Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция «быстродействующими адаптогенами» // Междунар. мед. обзоры. 1994. Т. 2, № 5. С. 330–333.
8. Гречко А.Т., Антонов А.К., Антонов Ю.К. Фармакологическая коррекция раннего послеоперационного периода // тез. докл. 2-го съезда онкологов Республики Армения. Ереван, 1996. С. 215.
9. Гречко А.Т., Глазников Л.А., Бутко Д.Ю. Показания к использованию «быстродействующих адаптогенов» на этапах эвакуации и лечения раненых и больных // Клинич. медицина и патофизиология. 1997. № 1. С. 86–91.
10. Гречко А.Т. Нейротропная активность адаптогенов-иммуномодуляторов // тез. докл. науч. конф.: «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения». СПб., 1997. С. 387–388.
11. Cancer Medicine Tumor Immunology / Bast R.C., Gordon J.B., Mills B. [et al.] // Baltimore-London-Paris. 1997. Vol. 1. P. 207–242.
12. Immunoglobulins in sepsis / Berlot G., Bacer B., Piva M. [et al.] // Advances in sepsis. 2007. Vol. 6, № 2. P. 41–46.
13. Gullett N.P., Ruhul Amin A.R., Bayraktar S., Pezzuto J.M., Shin D.M., Khuri F.R., Aggarwal B.B., Surh Y.J., Kucuk O. Cancer prevention with natural compounds // Semin. Oncol. 2010. Vol. 37, № 3. P. 258–281.
14. Montesano R., Hall J. Environmental causes of human cancer // Europ. J. Cancer. 2001. Suppl. 8. P. 67–68.
15. Ostermann T., Raak C., Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Isca-dor): a systematic literature review // BMC Cancer. 2009. Vol. 9. P. 541–462.

References

1. Bocharova OA, Serebryakova RV. Ispytanie preparatov rastitel'nogo proiskhozhdeniya dlya profilaktiki i netoksicheskoy terapii onkologicheskikh zabolevaniy na eksperimental'nykh modelyakh. Vestnik RAMN. 1994;2:52-5. Russian.
2. Bocharova OA. Adaptogeny kak sredstva profilakticheskoy onkologii. Vestnik RAMN. 1999;5:49-53. Russian.
3. Buchnov AD, Grechko AT, Murga YT. Adaptivnaya farmakologicheskaya korektsiya funktsional'nykh narusheniy u mladogo popoleniya s gipotrofiyey. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2000;321(4): 66-9. Russian.
4. Buchnov AD, Grechko AT, Murga YT. Farmakoterapiya «bystrodeystvuyushchimi adaptogenami» narusheniy pri gipotrofii u prizyvnikov. Problemy rehabilitatsii. 2000;1:144-7. Russian.
5. Van der Eertveg ADzhM, Sheper RD, Pinedo GM. Spetsificheskaya immunoterapiya v onkologii: vyzov sleduyushchemu tysyacheletiyu. Materialy 3-y konferentsii onkologov. Sankt-Peterburg; 1999. Russian.
6. Grechko AT, Sadykov RR. Razrabotka "bystrodeystvuyushchikh adaptogenov" – effektivnykh farmakologicheskikh sredstv dlya kompleksnogo lecheniya neyrovegetativnykh narusheniy. Tez. dokl. Vseros. nauch. konf.: Kardiologiya. Uspekhi, problemy i zadachi (aktual'nye voprosy ishemicheskoy bolezni serdtsa i arterial'nykh gipertenziy). Sankt-Peterburg; 1993. Russian.
7. Grechko AT. Fiziologicheskie mekhanizmy adaptatsii i ee farmakologicheskaya korektsiya «bystrodeystvuyushchimi adaptogenami». Mezhdunar. med. obzory. 1994;2(5):330-3. Russian.
8. Grechko AT, Antonov AK, Antonov YK. Farmakologicheskaya korektsiya rannego posleoperatsionnogo perioda. Tez. dokl. 2-go s"ezda onkologov Respubliki Armeniya. Erevan; 1996. Russian.
9. Grechko AT, Glaznikov LA, Butko DY. Pokazaniya k ispol'zovaniyu "bystrodeystvuyushchikh adaptogenov" na etapakh evakuatsii i lecheniya ranenyykh i bol'nykh. Klinich. meditsina i patofiziologiya. 1997;1:86-91. Russian.
10. Grechko AT. Neyrotropnaya aktivnost' adaptogenov-immunomodulyatorov. Tez. dokl. nauch. konf.: «Aktual'nye voprosy kliniki, diagnostiki i lecheniya». Sankt-Peterburg; 1997. Russian.
11. Bast RC, Gordon JB, Mills B, et al. Cancer Medicine Tumor Immunology. Baltimore-London- Paris. 1997;1:207-42.
12. Berlot G, Bacer V, Piva M, et al. Immunoglobulins in sepsis. Advances in sepsis. 2007;6(2):41-6.
13. Gullett NP, Ruhul Amin AR, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, Aggarwal BB, Surh YJ, Kucuk O. Cancer prevention with natural compounds. Semin. Oncol. 2010;37(3):258-81.
14. Montesano R, Hall J. Environmental causes of human cancer. Europ. J. Cancer. 2001;8:67-8.
15. Ostermann T, Raak C, Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. BMC Cancer. 2009;9:541-462.

---

**Библиографическая ссылка:**

Антонов А.К. Хирургическое лечение и улучшение восстановительных процессов у больных с опухолям опорно-двигательного аппарата с применением новых методов иммунодиагностики и иммунокоррекции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-9.pdf> (дата обращения: 16.02.2016). DOI: 10.12737/18564.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «СПИРАМИЦИН-ВЕРО» И РАСТВОРА «АНОЛИТ»  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ

Л.К. РАННЕВА, К.А. ХАДАРЦЕВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** В сообщении приведены результаты клинико-лабораторного обследования 120 женщин, проживающих в городе Тула, которые были осмотрены гинекологом с проведением микроскопического исследования, ПЦР-исследования и бактериологического посева из влагалища на флору и чувствительность к антибиотикам и контрольным осмотром через месяц. Из общей массы обследованных было выбрано: 60 женщин, которым назначен препарат «Спирамицин-веро» и 60 пациенток, которым назначен «Анолит». Клинически был выставлен диагноз вульвовагинит. Частота выявляемых ранее инфекций передающихся половым путем колебалась от 13 до 75%. Установлена эффективность при вульвовагинитах «Анолита» и системного препарата «Спирамицин-веро». Кроме того, установлена большая эффективность системного препарата в сочетании с интравагинальной формой антибактериальных средств, а также применение раствора в течение 10 дней.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, вульвовагиниты, условно-патогенная флора, препарат «Спирамицин-веро», «Анолит».

USE OF THE DRUG "SPIRAMYCIN-VERO" AND THE SOLUTION "ANOLYTE"  
FOR TREATMENT OF THE VULVOVAGINITIS

L.K. RANNEVA, K.A. KHADARTSEVA

*Tula State University, Medical University  
Boldin str., 128, Tula, Russia, 300028*

**Abstract.** The report presents the results of clinical and laboratory examination of 120 women living in the city of Tula, which were examined by a gynecologist to microscopic examination, PCR analysis and bacteriological sowing of vaginal flora and sensitivity to antibiotics, inspection a month later. The drug "Spiramycin-Vero" was prescribed 60 women, the drug "Anolyte" - also 60 patients. In all patients, clinical diagnosis was vulvovaginitis. The frequency of the previously identified infections, sexually transmitted infections ranged from 13 to 75%. It was defined the efficiency of the drugs "Spiramycin-Vero" and "Anolyte" in vulvovaginal treatment. It was revealed a large efficiency of the drug in combination with intravaginal form of antibacterial agents and the application of the solution for 10 days.

**Key words:** inflammatory diseases of the pelvic organs, infection, vulvovaginitis, conditionally pathogenic flora, the drug "Spiramycin-Vero", the drug "Anolyte".

**Введение.** Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – одна из основных медицинских проблем, оказывающих существенные влияния на здоровье женщин детородного возраста. В 20% случаев возбудителей (ВЗОМТ) выявить не удается [7], а в 60% причиной ВЗОМТ являются *инфекции передающиеся половым путем* (ИППП), из них 60-70% развивается за счет сочетанного действия хламидий и гонококка. В России инфекционно-воспалительные заболевания женской половой сферы встречаются у 60-70% гинекологических больных [2], за последние годы во всех странах мира отмечен рост количества воспалительных заболеваний половых органов. Юный возраст начала половой жизни, наличие множества половых партнеров, частые половые контакты и статус незамужней женщины увеличивают вероятность ИППП, следовательно и ВЗОМТ [3], это обуславливает нарушение репродуктивной функции, как у мужчин, так и у женщин. ВЗОМТ являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, пороков развития плода и др. [4, 8-10].

В структуре ВЗОМТ репродуктивного возраста частота неспецифических вагинитов составляет 50-70%, *бактериального вагиноза* (БВ) – 40-60%, *вульвовагинального кандидоза* (ВВК) – 20-30%. *Вульвовагинит* – это воспаление слизистой оболочки вульвы и влагалища. Их подразделяют на *специфические* с установленным инфекционным агентом (гонококки, трихомонады, хламидии, вирусы, грибы) и *неспецифические*, которые могут быть первичными и вторичными. Возникновение неспецифических вульвовагинитов связывают с нарушением правил гигиены, травматизацией наружных половых органов и влага-

лица, остро возникшими аллергическими состояниями (использованием богатой экстрактивными веществами и пряностями пищи, шоколада и т.д.), обострением уже имеющегося аллергического заболевания (в мазках обнаруживается повышенное количество эозинофилов), хроническими заболеваниями лор-органов, мочевыделительной системы, системными заболеваниями крови и наличием другой хронической экстрагенитальной и гинекологической патологии. В качестве инфекционной причины неспецифического вульвовагинита могут выступать стафилококки, стрептококки, кишечные палочки, энтерококки и другие представители кишечной флоры [5].

Генерализации воспалительных процессов гениталий способствуют внутриматочные вмешательства (гистероскопия, зондирование матки); аборт и диагностические выскабливания эндометрия; послеродовой период; применение *внутриматочных контрацептивных средств* (ВМК). Риск возникновения инфекций при пользовании ВМК особенно велик в первые месяцы их применения, у первобеременных женщин и при частой смене половых партнеров. Частота ВЗОМТ у женщин с ВМК в несколько раз выше, чем без них. При этих факторах риска нарушаются механизмы биологической защиты половой системы женщины. В процессе филогенеза и онтогенеза сформировались физиологические барьеры, обеспечивающие устойчивость половых органов женщин к возможным воздействиям различных патогенных факторов, в том числе инфекционных агентов, как экзогенных, так и эндогенных. К таким защитным механизмам, прежде всего, следует отнести анатомо-физиологические особенности женских половых органов, в частности четкое разграничение нижнего и верхнего отделов [1]. Необоснованное назначение антибиотиков при ВЗОМТ ведет к возрастанию роли грибов в развитии гнойного процесса. Кроме того, грибы рода *Candida* играют особую роль в развитии микст-инфекций, благодаря их структурным особенностям, способствующим образованию биопленок, в состав которых входят разные виды микроорганизмов (бактерии, простейшие, грибы). Полимикробные процессы характеризуются тем, что этиологическим фактором является не один какой-либо отдельно взятый микроб, а их ассоциация с присущими только ей биологическими свойствами. Инфекционный процесс обретает затяжное течение и склонность к рецидивированию.

Наибольший пик заболеваемости ВЗОМТ наблюдается у лиц в возрасте от 15 до 24 лет, после 30 лет их частота значительно уменьшается, что обусловлено изменением полового поведения, и появлением защитных антител в цервикальном канале. Хронические ВЗОМТ характеризуются малосимптомным и бессимптомным течением, изменением этиологической структуры в сторону доминирования вирусной и условно-патогенной флоры, и часто становятся причиной нарушения репродуктивной функции, неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий, репродуктивных потерь. ВЗОМТ – это заболевания женщин ведущих активную половую жизнь. ВЗОМТ ведут к снижению эндокринной функции яичников вследствие длительного течения и частых рецидивов воспалительных процессов. Так, гипофункция яичников наблюдается практически у 90% больных хроническими ВЗОМТ, что обусловлено развитием дистрофических процессов в придатках матки, возникающих вследствие дефицита кровоснабжения и развития спаечных изменений. Гипофункция яичников приводит к дисгормональным нарушениям, изменению менструального цикла, ановуляции, и, соответственно, бесплодию [6].

**Цель исследования** – оценить безопасность и эффективность раствора «Анолит» и системного препарата «Спирамицин-веро» в сочетании с интравагинальной формой антибактериальных средств при воспалительных заболеваниях женских половых органов в условиях женской консультации.

**Материалы и методы исследования.** Из массы женщин, обращающихся на прием к гинекологу в женскую консультацию города Тулы, отобраны 120 человек в возрасте от 19 до 45 лет, осмотрены гинекологом. Им проведено: микроскопическое, бактериологическое и ПЦР-исследования цервикального и влагалищного содержимого для выявления инфекций. По результатам обследования им назначался препарат «Спирамицин-веро», в виде монотерапии и в сочетании с интравагинальными препаратами, а также раствор «Анолит» в течение 5,7 и 10 дней в виде монотерапии.

*Первым этапом* дизайна исследования была разработка специальной анкеты для выборки, учета и внесения основных данных. В анкете учитывались: возраст (19–45 лет); социальные данные (работающие женщины на предприятие «Октава» и безработные женщины), антропометрические характеристики (рост 160-180 см и вес 50-80 кг), анамнез гинекологических заболеваний, а так же соматическая патология (со стороны ЖКТ – гастрит, гастродуоденит, холецистит; со стороны дыхательных путей – ОРЗ, ОРВИ, бронхиты; со стороны мочевыделительной системы – циститы, пиелонефриты).

*Второй этап:* выборка женщин с одинаковыми клиническими проявлениями вульвовагинита, которые ранее не лечились и предъявляли характерные жалобы на появление патологических выделений из половых путей, зуд вульвы, жжение при мочеиспускании. При гинекологическом осмотре: гиперемия, отек вульвы, слизистых влагалища и шейки матки, слизисто-гнойные выделения. При обследовании выявлена хламидийная, микоплазменная, уреоплазменная и микст-инфекция (энтерококковая и кишечная палочка).

*Третий этап:* оценка полученного материала и назначение лечения.

Все пациентки обследовались на гинекологическом приеме в ГУЗ ГБ №12 г. Тулы, на каждую женщину заводилась «Карта клинико-лабораторных исследований», в которую вносились данные анамнеза, результаты обследования из истории болезни и амбулаторной карты, сведения о наличии и исходе воспалительных заболеваний органов малого таза, результаты бактериологических, микробиологических, ПЦР-исследований, сведения о тактике ведения и исход лечения.

*Критерии включения* в группы исследования: женщины с адекватным методом контрацепции, которые предъявляли характерные жалобы на появление патологических выделений из половых путей, зуд, жжение вульвы, одинаковые данные осмотра: гиперемия и отек вульвы, обильные бели, выявление микоплазменной, уреоплазменной, хламидийной и микст-инфекции.

*Критерием исключения* из исследования: женщины с острыми или хроническими (в стадии обострения) заболеваниями органов малого таза верхних отделов, со специфическими ИППП (гонорея, трихомониаз, и т.д), с предшествующей терапией антимикробными и противогрибковыми препаратами в течение 1 месяца до визита, а также беременные и кормящие женщины.

Изучены результаты лечения 120 женщин разделенных на 2 группы по 60 человек. В каждой из них выделено 3 подгруппы по 20 человек.

В *первой группе* из массы женщин, обратившихся на прием к гинекологу, отобраны 60 человек, с одинаковыми клиническими проявлениями вульвовагинита, в возрасте от 19 до 40 лет. Им проведено: микроскопическое, бактериологическое и ПЦР-исследования цервикального и влагалищного содержимого для выявления инфекций. По результатам обследования назначался «Спирамицин-веро» в виде монотерапии, в сочетании с интравагинальными препаратами «Тержинан» и «Гексикон» и местная терапия без «Спирамицин-веро». Препарат «Спирамицин-веро» назначался согласно предложенной схеме применения фирмы-производителя

*I подгруппа* (20 человек) – назначен только «Спирамицин-веро» по 3 млн. МЕ 3 раза в день 10 дней.

*II подгруппа* (20 человек) – назначен «Спирамицин-веро» по 3 млн. МЕ 2 раза в день в сочетании с антибактериальными препаратами «Тержинан» и «Гексикон» в течение 7 дней.

*III подгруппа* (20 человек) – назначено только местное применение препаратов «Тержинан» и «Гексикон» в течение 10 дней.

Во *второй группе* из массы женщин, обращающихся на прием к гинекологу в женскую консультацию города Тулы, отобраны 60 человек в возрасте от 21 до 45 лет. Им проведено: микроскопическое, бактериологическое и ПЦР-исследования цервикального и влагалищного содержимого для выявления инфекций. После обследования назначался «Анолит» в виде монотерапии местно. Все пациентки были разделены на 3 подгруппы и назначено лечение.

*I подгруппу* составили 20 человек, терапия которых включала применение «Анолита» местно в течение 5 дней.

*II подгруппу* составили 20 человек, терапия которых включала применение «Анолита» местно в течение 7 дней.

*III подгруппу* составили 20 человек, терапия которых включала применение «Анолита» местно в течение 10 дней.

*Четвертый этап* включал контрольный осмотр гинеколога, взятие микроскопических, бактериологических, ПЦР-мазков и оценку влияния «Анолита» и системного препарата «Спирамицин-веро» в виде монотерапии и в сочетании с интравагинальной формой антибактериального препарата.

**Результаты и их обсуждение.** Обратившиеся с одинаковыми жалобами и клиническими проявлениями вульвовагинита, были анкетированы и обследованы. Из общей массы было выбрано 120 человек. Возраст женщин от 19 до 45 лет. Из них 36 человек (30%) в возрасте 19-25 лет, 24 человека (20%) 25-30 лет, 36 человек (30%) 30-35 лет, 24 человека (20%) 35-40 лет. Таким образом, 60 человек (50%) составили женщины в возрасте от 19 до 30 лет и 60 человек (50%) в возрасте от 31 до 45 лет. В исследовании принимали участие женщины, работающие на предприятие «Октава» – 93 человека (77,5%) и безработные женщины – 27 (22,5%). Антропометрические характеристики: рост 160-180 см и вес 50-80 кг. При сборе анамнеза перенесенных заболеваний, соматическая патология со стороны ЖКТ – гастрит, гастродуоденит, холецистит выявлена у 48 человек (40%); со стороны дыхательных путей – ОРЗ, ОРВИ, бронхиты – у 54 (45%); со стороны мочевыделительной системы – циститы, пиелонефриты – у 18 (15%). Все женщины предъявляли жалобы на зуд, дискомфорт в области половых органов и бели. Клинически у всех был выявлен вульвовагинит. При микроскопическом исследовании у всех больных мазки были 3 степени чистоты. При ПЦР – исследовании выявлено: 30 женщин (25%) с хламидийной инфекцией, 30 (25%) – с микоплазменной инфекцией, 30 женщин (25%) – с уреоплазменной и 30 (25%) – с микст-инфекцией: энтерококковая флора – у 18 человек (15%) и кишечная палочка – у 12 (10%). Женщины были разделены на 2 группы. Первая группа получала препарат «Спирамицин-веро» как в виде монотерапии, так и в сочетании с интравагинальными препаратами «Тержинан» и «Гексикон». Препарат «Спирамицин-веро» назначался согласно предложенной схеме применения фирмы-производителя. Применяя системный препарат «Спирамицин-веро» у первой подгруппы, эффективность его составила 90% (18

человек) на 7 день, у 10% (2 женщины) сохранялись обильные бели. Во второй подгруппе, где применялся «Спирамицин-веро» в сочетании с интравагинальными препаратами «Тержинан» и «Гексикон», эффект был у 95% (19 человек). Исчезли на 5 день гиперемия, отечность вульвы и слизистой влагалища, изменилось количество и качество выделений. Бели стали скудные, слизисто-серозные. В третьей подгруппе, где применялись только интравагинальные препараты, клинический эффект был хуже, чем в первой и второй подгруппе. Эффективным лечение было у 12 человек (60%). Сохранялись гиперемия и обильные выделения у 8 (40%). Через 1 и 3 месяца после лечения: в первой подгруппе рецидивы были у 4 человек (22%), где выявлены гиперемия, отек половых органов и обильные бели, у 2 (10%) обнаружена хламидийная инфекция, у 3 (15%) условно-патогенная микоплазменная микрофлора. Во второй подгруппе рецидив был у 1 человека (5%) и обнаружена уреоплазма. В третьей подгруппе рецидивы были у 6 человек (50%): у 3 (50%) выявлена хламидийная инфекция, у 3 (50%) – микст-инфекция.

Женщины были разделены на 3 подгруппы и назначено лечение с клиническим и бактериологическим контролем на 7 день после лечения, через 1 и 3 месяца лечения. Раствор «Анолит» назначался согласно предложенной схеме применения фирмы-производителя. Применяя раствор «Анолит» у первой подгруппы в течение 7 дней, эффективность его составила 90% (18 человек) на 7 день, у 10% (2) сохранялись обильные бели. Во второй подгруппе, где применялся «Анолит» в течение 10 дней, эффект был у 95% (19 человек). Исчезли гиперемия, отечность вульвы и слизистой влагалища, изменилось количество и качество выделений. Бели стали скудные, слизисто-серозные. В третьей подгруппе, где применялся «Анолит» в течение 5 дней, клинический эффект был хуже, чем в первой и второй подгруппе. Эффективным лечение было у 12 человек (60%). Сохранялись гиперемия и обильные выделения у 8 (40%).

Через 1 и 3 месяца после лечения: в первой подгруппе рецидивы были у 2 человек (11%), где выявлены гиперемия, отек половых органов и обильные бели, у 1 (50%) обнаружена грибковая инфекция, у 1 (50%) микст-инфекция. Во второй подгруппе рецидив был у 1 человека (5%) и обнаружена грибковая инфекция. В третьей подгруппе рецидивы были у 4 человек (33,3%): у 3 (75%) выявлена грибковая инфекция, у 1 (25%) микст-инфекция.

Таким образом, можно сделать вывод, что системный препарат «Спирамицин-веро» лучше назначать курсами 7-10 дней в сочетании с интравагинальными препаратами «Тержинан» и «Гексикон» – эффективность лечения 95%, а раствор «Анолит» в течение 10 дней – эффективность лечения 95%.

**Заключение.** На основании полученных результатов можно сделать вывод, что системный препарат «Спирамицин-веро» лучше применять в сочетании с другими антибактериальными препаратами в интравагинальной форме, а не в виде монотерапии, а «Анолит» курсом в течение 10 дней.

### Литература

1. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. СПб., 2001. 459 с.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Статистика рака легкого, молочных желез и желудка: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность // Вестник РАН. 2001. №9. С. 61–65.
3. Байрамова Б.Р. Современный взгляд клинициста на проблему генитальных патологий // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». М., 2008. С. 6–7
4. Овсянникова Т.В., Асриян Я.Б. Дисгормональная патология молочных желез. // Практическое руководство по клинической гинекологии: Учебн. пособие / Под ред. чл. корр. РАМН, проф. И.С. Сидоровой, проф. Т.В. Овсянниковой. М.: МЕДпресс\_информ, 2006. С. 448
5. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность // Гинекология. 2013. №4. Т.15. С. 3–7.
6. Сметник В.П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей // М.: Медицинское информационное агентство, 2001.
7. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии // Гинекология. 2011. №5. Т.13. С. 28–31.
8. Зиллов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Винокуров Б.Л., Морозов В.Н., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Гонтарев С.Н., Хадарцева К.А., Цогоев А.С., Наумова Э.М., Крюкова С.В., Митрофанов И.В., Валентинов Б.Г., Седова О.А. Восстановительная медицина: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, С.Н. Гонтарева, В.М. Еськова. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. I. 298 с.
9. Еськов В.М., Зиллов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Веневцева Ю.Л., Громов М.В., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова О.Е., Цогоев А.С., Борисова О.Н., Купеев В.Г., Мельников А.Х., Наумова Э.М., Бехтерева Т.Л., Валентинов Б.Г., Демущкина И.Г., Смирнова И.Е., Сясин Н.И., Терехов И.В., Хадарцева К.А., Хижняк Л.Н., Юсупов Г.А., Адырхаева Д.А., Бочкарев Б.Ф., Хижняк Е.П. Избранные

технологии диагностики: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева, В.Г. Зилова, Н.А. Фудина.– Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.

10. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №3. С. 181–182.

#### References

1. Abramchenko VV, Kostyuchek DF, Perfil'eva GN. Gnoyno-septicheskaya infektsiya v akushersko-ginekologicheskoy praktike. Sankt-Peterburg: 2001. Russian.

2. Aksel' EM, Davydov MI, Ushakova TI. Statistika raka legkogo, molochnykh zhelez i zheludka: sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi, zabolevaemost' i smertnost'. Vestnik RAN. 2001;9:61-5. Russian.

3. Bayramova BR. Sovremennyy vzglyad klinitsista na problemu genital'nykh patologiy. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Profilaktika raka sheyki matki: vzglyad v budushchee». Moscow:2008:6-7. Russian.

4. Ovsyannikova TV, Asriyan YB. Disgormonal'naya patologiya molochnykh zhelez. Prakticheskoe rukovodstvo po klinicheskoy ginekologii: Uchebn. posobie pod red. chl. korr. RAMN, prof. I.S. Sidorovoy, prof. TV. Ovsyannikovoy. Moscow: MEDpress\_inform, 2006. Russian.

5. Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Abakarova PR, Brovkina TV, Pogosyan ShM. Lechenie vul'vovaginitov i vaginozov: kliniko-laboratornaya effektivnost'. Ginekologiya. 2013, 4(15):3-7. Russian.

6. Smetnik VP, Tumulovich LG. Neoperativnaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2001. Russian.

7. Shurshalina AV. Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza: sovremennaya taktika terapii. Ginekologiya. 2011,5(13):28-31. Russian.

8. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VM, Vinokurov BL, Morozov VN, Kidalov VN, Filatova OE, Gontarev SN, Khadartseva KA, Tsogoev AS, Naumova EM, Kryukova SV, Mitrofanov IV, Valentinov BG, Sedova OA. Vosstanovitel'naya meditsina: Monografiya. Pod red. AA. Khadartseva, SN. Gontareva, VM. Es'kova. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya», 2010,1. Russian.

9. Es'kov VM, Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Venevtseva YuL, Gromov MV, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova OE, Tsogoev AS, Borisova ON, KupeeV VG, Mel'nikov AKh, Naumova EM, Bekhtereva TL, Valentinov BG, Demushkina IG, Smirnova IE, Syasin NI, Terekhov IV, Khadartseva KA, Khizhnyak LN, Yusupov GA, Adyrkhaeva DA, Bochkarev BF, Khizhnyak EP. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya. Pod red. AA Khadartseva, VG Zilova, NA Fudina. Tula: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. Russian.

10. Ovcharuk EA, Khadartseva KA. Bakteriologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika khronicheskogo endometrita pri besplodii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:181-2. Russian.

---

#### **Библиографическая ссылка:**

Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» и раствора «анолит» для лечения вульвовагинитов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf> (дата обращения: 17.02.2016). DOI: 10.12737/18565.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОМОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА ПОСЛЕ ВНУТРИКОСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПЕРФТОРАН» ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (экспериментальное исследование)**

М.С. ШПАКОВСКИЙ\*, А.В. БУДАЕВ\*, А.С. РАЗУМОВ\*, К.С. КАЗАНИН\*, И.П. АРДАШЕВ\*,  
А.В. БАСОВ\*\*, Н.И. ГРИБАНОВ\*, Е.В. НИКИТЕНКО\*\*\*

\* ГБОУ ВПО Кемеровская Государственная Медицинская Академия,  
ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650029, e-mail: kemsma@kemsma.ru

\*\* МБУЗ «Городская клиническая больница №3 им. М.А. Подгорбунского»,  
ул. Н. Островского, 22. г. Кемерово, 650000, e-mail: travmagkb3@mail.ru

\*\*\* Автономная Некоммерческая Организация «Региональный Центр Высоких медицинских технологий»,  
ул. Республиканская, д.7Б, г. Новосибирск, 630084, e-mail: gema@hmt.ru

**Аннотация.** Цель исследования – провести анализ результатов цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата после внутрикостного введения препарата «Перфторан» при остеосинтезе экспериментальных переломов шейки бедренной кости.

**Материалы и методы.** В качестве экспериментальных животных использовали кроликов-самцов породы Шиншилла в возрасте 6 месяцев. У всех животных трансцервикально остеотомом формировали перелом шейки бедренной кости и пересекали собственную связку головки бедра. Данные цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата области перелома проанализированы в динамике в 3 сериях животных: В первой (контрольной) серии ( $n=20$ ) остеосинтез перелома не проводили, а в головку бедра вводили оксигенированный препарат Перфторан. Во второй серии ( $n=24$ ) перелом синтезировали 3 биоактивными спицами, Перфторан не вводили. В третьей серии ( $n=24$ ) перелом фиксировали 3 биоактивными спицами и в головку бедра интраоперационно вводили оксигенированный Перфторан.

**Результаты и их обсуждение.** Рентгенологически и макроскопически в первой серии эксперимента в зоне перелома признаков сращения не наблюдалось, формировался ложный сустав, а в сериях с остеосинтезом переломов шейки бедренной кости биоактивными спицами наступало сращение. Во 2 серии к 60 суткам наблюдалось увеличение численной плотности остеокластов и постепенное снижение площади поверхности трабекул, что свидетельствовало о продолжающемся процессе репаративной регенерации с активной перестройкой костной ткани, а в третьей серии с внутрикостным введением препарата Перфторан клеточный состав костного регенерата статистически значимо соответствовал более зрелой костной ткани.

**Выводы.** Внутрикостное введение оксигенированного препарата Перфторан в аваскулярную головку бедренной кости при остеосинтезе экспериментального перелома шейки бедра биоактивными титановыми имплантатами с кальцийфосфатным покрытием уменьшает воспалительную инфильтрацию и вторичную остеорезорбцию, что способствует улучшению условий ремоделирования костной ткани и позволяет достичь завершения процесса формирования зрелой костной ткани в зоне перелома в более ранние сроки в сравнении с группой без применения препарата Перфторан.

**Ключевые слова:** эксперимент, шейка бедра, переломы, остеосинтез, кальцийфосфатное покрытие, перфторан.



CYTOMORPHOMETRIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL RESULTS OF REGENERATE BONE AFTER INTRAOSSEOUS INJECTION OF THE DRUG "PERFTORAN" AT THE OSTEOSYNTHESIS OF FEMORAL NECK FRACTURES (experimental study)

M.S. SHPAKOVSKIY\*, A.V. BUDAEV\*, A.S. RAZUMOV\*, K.S. KAZANIN\*, I.P. ARDASHEV\*,  
A.V. BASOV\*\*, N.I. GRIBANOV\*, E.V. NIKITENKO\*\*\*

\*Kemerovo State Medical Academy, Voroshilov str., 22a, Kemerovo, 650029,  
e-mail: kemsma@kemsma.ru

\*\*The City Clinical M.A. Podgorbunsky Hospital № 3, N. Ostrovskiy str., 22, Kemerovo, 650000,  
e-mail: travmagkb3@mail.ru

\*\*\*Autonomous Non-Profit Organization Regional Center of high technology, Respublikanskaya str., 7B,  
Novosibirsk, 630084, e-mail: gema@hmt.ru

**Abstract.** The purpose of this study is to analyze the immune-histochemical results of cytomorphometric bone regenerate after intraosseous injection the "Perftoran" with experimental osteosynthesis of femoral neck fractures.

**Materials and methods.** As experimental animals were male rabbits Chinchilla aged 6 months. In all the animals the femoral neck fracture was formed transcervically osteotomy site and the femoral head ligament was crossed. These cytomorphometric and immune-histochemical studies of regenerate bone fracture area injected were analyzed in the dynamics in 3 series of animals. The first (control) series (n=20) did not carry out a fracture fixation, and the head of the thigh was injected oxygenated drug the Perftoran. In the second series (n=24) a fracture was synthesized by bioactive 3-spokes, the drug Perftoran did not injected. In the third series (n=24) a fracture was fixed by means of 3 bioactive broken spokes and the oxygenated drug Perftoran was injected in head hip intraoperatively.

**Results and discussion.** In the first series of experiments, the radiographic and macroscopic results did not revealed signs of fracture healing, it was observed a formation of a false joint. In the series with internal fixation of femoral neck fractures by bioactive spokes it was identified fracture healing. In the 2 serie to 60 days, it was noted an increase in the number density of osteoclasts and a gradual reduction in the surface area of trabeculae, indicating that the ongoing process of reparative regeneration with active restructuring of bone tissue. In the 3 serie with the Perftoran intraosseous injection, a cellular composition of bone regeneration was significantly corresponded more mature bone tissue.

**Conclusion.** Intraosseous injection of the oxygenated drug Perftoran in avascular femoral head at the osteosynthesis of experimental hip fracture by bioactive titanium implants with calcium phosphate coating reduces inflammatory infiltration and secondary osteoresorption. This contributes to improving the remodeling of bone tissue and to the completion of the formation of mature bone fracture zone in the early stages compared to the group without the use of the drug Perftoran.

**Key words:** experiment, femoral neck fractures, osteosynthesis, calcium phosphate coating, the Perftoran.

Согласно литературным данным переломы *шейки бедра* (ШБ) занимают третье место у больных пожилого и старческого возраста, а прогнозируемое ВОЗ увеличение средней продолжительности жизни населения как во всем мире, так и в нашей стране, определяет дальнейший рост частоты переломов этой локализации [4, 11, 15, 16].

Общеизвестно, что своевременное оперативное лечение переломов ШБ является ведущим методом лечения данного вида травмы и позволяет значительно снизить количество летальных исходов (12-15%) в отличии от консервативного метода лечения (22-55%) [3]. Несмотря на стремительное развитие операций эндопротезирования, остеосинтез по-прежнему остается основным хирургическим методом лечения переломов ШБ [10].

Вместе с тем, использование различных технологий и методик остеосинтеза сопровождается высокой частотой неблагоприятных исходов (до 30%). В определенной степени это обусловлено недостаточным вниманием хирургов к нарушению кровообращения в области перелома. С возрастом уменьшается кровоток через сосуды круглой связки головки бедренной кости, в связи с их облитерацией, так же при переломах ШБ повреждаются внутрикостные артерии, что приводит к локальной гипоксии в головке бедра и костное сращение нередко происходит медленно (6,1-43%) с возможным формированием ложного сустава (11,1-51,1%) и аваскулярного некроза головки бедра (6,1-43%) несмотря на надежную фиксацию репонированных отломков [7, 10].

Актуальным является использование кровезаменителей с газотранспортной функцией, в частности препарата Перфторана. Имеются данные, посвященные оценке эффективности внутрикостного введения препарата Перфторан при переломах нижней челюсти и переломах диафиза бедренной кости у экспериментальных животных. В этих работах показано, что Перфторан способствует оптимизации формирова-

ния костной мозоли и ускорению разрешения экссудативной фазы воспаления [6, 13]. Наиболее распространенными методами изучения процессов репаративного остеогенеза в динамике как на тканевом, так и на клеточном уровнях являются цитоморфологические и *иммуногистохимические* (ИГХ) исследования костного регенерата [5, 8]. Однако, данные исследования недоступны для клинического применения. Учитывая вышеизложенное, необходима цитоморфологическая и ИГХ оценка процессов репаративного остеогенеза в динамике после внутрикостного введения препарата Перфторан при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости в эксперименте.

**Цель исследования** – провести анализ результатов цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата после внутрикостного введения препарата Перфторан при остеосинтезе экспериментальных переломов шейки бедренной кости.

**Материалы и методы исследования.** В качестве экспериментальных животных использовали кроликов-самцов породы Шиншилла в возрасте 6 месяцев, так как у них выражены и хорошо визуализируются отделы проксимального бедра и тазобедренного сустава (вертельная и шеечная области, головка бедра и собственная связка головки бедра, вертлужная впадина). Экспериментальные исследования проводили в соответствии с требованиями нормативных документов: Директива № 63 от 22.09.2010 г. Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказ № 708н Минздрава и соцразвития РФ от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Все хирургические вмешательства выполняли стерильным инструментарием в условиях асептической операционной. Для премедикации и анестезии использовали внутримышечное введение рометара в дозе 2 мг/кг и внутривенное введение золетила в дозе 7,5 мг/кг соответственно. Оперативный доступ к шейке бедренной кости осуществлялся по наружной поверхности правой бедренной кости в проекции большого вертела, что исключало вероятность повреждения крупных сосудов и обеспечивало минимальное нарушение нормальных физиологических функций животного. Для повышения уровня достоверности проводимого исследования в получении одинаковой модели перелома шейки бедренной кости с аваскулярной головкой бедра у всех животных скальпелем пересекали собственную связку головки бедра и применяли устройство для экспериментального моделирования перелома у лабораторных животных [9]. Применение данного устройства в каждом опыте основной и контрольной групп эксперимента позволило трансцервикально остеотомом формировать перелом ШБ с одинаковой локализацией плоскости перелома, проводить остеосинтез перелома ШБ 3 титановыми биоактивными спицами  $d$  0,8 с одинаковым направлением и точками введения спиц, вводить препарат Перфторан в головку бедра [1, 2, 9, 14]. Перед введением препарат Перфторан оксигенировали согласно способу дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом [12].

В первой (контрольной) серии ( $n=20$ ) остеосинтез перелома ШБ не проводили, а интраоперационно однократно в головку бедренной кости вводили оксигенированный Перфторан. Во второй серии ( $n=24$ ) перелом ШБ синтезировали 3 биоактивными спицами, Перфторан не вводили. В третьей серии ( $n=24$ ) у животных перелом ШБ фиксировали 3 биоактивными спицами, и в головку бедренной кости интраоперационно однократно вводили оксигенированный Перфторан (рис.).

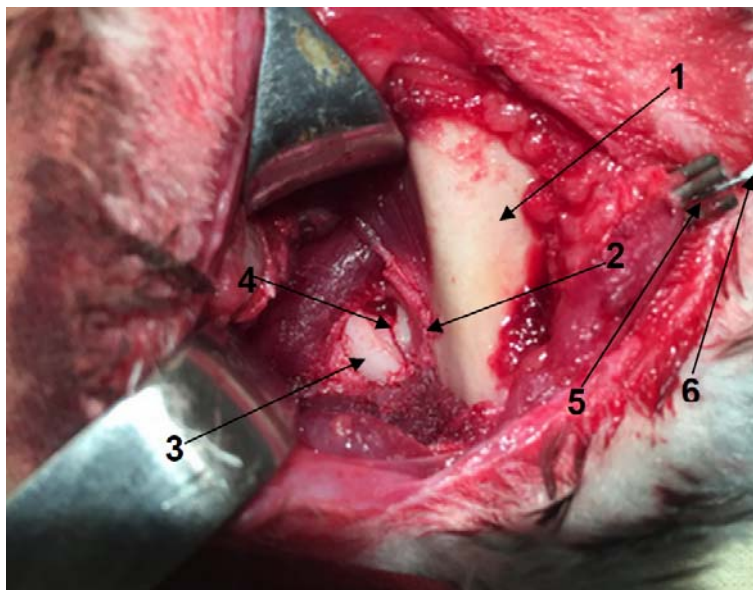


Рис. Артротомия правого тазобедренного сустава с обнажением шейки и головки бедренной кости, фиксация перелома шейки бедра 3 спицами, введение Перфторана. 1 – вертельная зона бедренной кости; 2 – шейка бедренной кости; 3 – головка бедренной кости; 4 – сформированный перелом шейки бедренной кости; 5 – фиксация перелома параллельными биоактивными спицами; 6 – введение Перфторана

В послеоперационном периоде животных переводили в виварий, проводили обезбоживание и антибиотикопрофилактику в течение 7 дней, следили за общим состоянием, поведением животного, осматривали и перевязывали послеоперационные швы, оценивали гиперемия вокруг послеоперационных швов, измеряли температура тела животных.

Выведение животных из эксперимента осуществляли по графику, заранее составленному в соответствии с «Правилами по обращению, содержанию, обезбоживанию и умертвлению экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). Для животных использовали внутривенное болюсное введение 5 мл магния сульфата под общей анестезией.

Для оценки рентгенологических изменений в динамике выполняли рентгенографию правого тазобедренного сустава на аппарате КРТ «Электрон». в сроки 1, 7, 14, 30, 60 сутки наблюдения. Фокусное расстояние равнялось 100 см, доза 0,1 мЗв.

Препараты для цитоморфометрического и ИГХ исследований выделяли из бедренной кости на 7, 14, 30, 60 сутки. После проведения декальцинации биоактивные спицы удаляли. Тканевые образцы проводили через спирты возрастающих концентраций, заливали в парафиновые блоки из которых на ротационном микротоме *Leica RM 2555* готовили поперечные и продольные срезы костного регенерата толщиной 6-7 микрон. Окрашивание проводили гематоксилином-эозином и пикрофуксином (по Ван-Гизону). Исследование гистопрепаратов и микрофотосъемку проводили в оптической цифровой системе *Axioplan 2 imaging (Carl Zeiss, Германия)*. Морфометрическую полуколичественную оценку состояния тканевых структур использовали для оценки данных гистоморфологического исследования активности остеогенеза в зоне перелома.

ИГХ исследование костных регенератов проводили согласно методическим рекомендациям фирмы-производителя («*Dako Cytomation*» Дания). Перед реакцией иммунного окрашивания проводили демаскировку антигенов тканей посредством нагревания на водяной бане в 10мМ цитратном буфере (pH 6,0), блокировали эндогенную пероксидазу 3% раствором  $H_2O_2$ . Затем, инкубировали срезы регенератов кости с первичными антителами в разведении 1:500 по стандартной методике. Для определения процента экспрессирующих клеток были использованы следующие моноклональные антитела («*Dako Cytomation*» Дания) по стандартной методике в разведении 1:100: первичные антитела к *Ki67* (клон *MIB1* маркер пролиферации), первичные антитела к *CD34* (клон *QBEnd10* для идентификации кровеносных сосудов), первичные антитела к *CD68* (клон *514H12* для идентификации маркеров макрофагов).

Для исследования репаративной регенерации костной ткани изучали площадь поверхности трабекул, численную плотность остеобластов, остеоцитов, остеокластов, сосудов, пролиферирующих остеобластов, клеток эндотелия.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ *Microsoft Office home and business 2013 32/64box* для работы с электронными таблицами и *StatSoft Statistica 6.1* (лицензионное соглашение *BXXR006D092218FAN11*). В зависимости от вида распределения данных применялись различные алгоритмы статистического анализа. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, проводилось путем проверки статистической гипотезы с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сопоставление двух связанных групп по количественным признакам помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Изучение взаимосвязи двух количественных признаков проводилось с помощью параметрического метода Пирсона. Различия между исследуемыми группами считались статистически значимыми при величине достигнутого уровня статистической значимости ( $p$ ) менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Во всех сериях эксперимента заживление послеоперационной раны, поведение оперированных животных (животные щадили оперированную конечность и передвигались без опоры на нее), формирование гиперемии и отека в области послеоперационных швов, результаты термометрии достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ).

В первой серии эксперимента, без остеосинтеза, в зоне перелома ШБ в динамике рентгенологически развивался процесс дистрофических изменений с расширением линии перелома, резорбцией костной ткани и смещением костных отломков. К концу эксперимента признаков сращения не наблюдалось, шейка и головка бедренной кости лизированы, сформировался ложный сустав, что так же подтвердилось при макроскопическом исследовании. Ввиду этого цитоморфометрическое и ИГХ исследования в контрольной серии не проводили [14].

Данные сравнительного анализа цитоморфометрического и ИГХ исследований в различные сроки в сериях после остеосинтеза биоактивными титановыми имплантатами экспериментального перелома ШБ без введения препарата Перфторан и с интраоперационным однократным введением в головку бедренной кости препарата Перфторан представлены в табл. 1 и 2.

*Таблица 1*

**Сравнительные данные цитоморфометрических показателей плотности костной ткани в зоне перелома ШБ после остеосинтеза биоактивными титановыми имплантатами без введения и с введением в головку бедренной кости препарата Перфторан**

Исследуемые параметры ( $M \pm m$ )	7 суток		14 суток		30 суток		60 суток	
	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ
Остеобласты ( $Nv$ )	158,02±1,3	221,07±0,92*	294,33±0,4	403,32±0,6*	161±2,72	204,4±2,51*	58,4±2,32	43,4±1,2*
Остеоциты ( $Nv$ )	79,33±0,64	104,31±0,72*	244,34±1,85	306,11±1,75*	157,5±2,31	272,3±4,41*	118±3,1	96,4±1,1*
Остеокласты ( $Nv$ )	0,42±0,04	1,28±0,07*	2,63±0,15	6,51±0,3*	2,73±0,4	4,31±0,43*	2,5±0,62	1,1±0,53*
Площадь поверхности трабекул ( $мкм^2$ )	16,4±1,6	26,5±1,3*	20,1±1,5	32,3±1,3*	17,2±1,2	18,4±1,4	10,3±1,23	8,24±1,1*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями в серии, без применения Перфторана

**Сравнительные данные иммуногистохимических показателей плотности костной ткани в зоне перелома ШБ после остеосинтеза биоактивными титановыми имплантатами без введения и с введением в головку бедренной кости препарата Перфторан**

Исследуемые параметры (M±m)	7 суток		14 суток		30 суток		60 суток	
	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ	без введ. ПФ	с введ. ПФ
<i>Ki67 (Nv)</i>	9,72±2,1	12,4±1,3*	14,70±2,4	18,0±0,6*	8,2±1,4	6,4±2,1	4,3±0,3	3,3 ±1,2
<i>CD34 (Nv)</i>	16,1±0,8	22,4±0,6*	38,54±1,6	52,4±1,25*	29,12±1,21	32,3±2,1*	11,7±2,2	8,4±1,1*
<i>CD68 (Nv)</i>	1,22±0,06	4,28±0,12*	2,63±0,15	5,12±0,22*	2,73±0,4	3,3±0,17*	2,5±0,62	1,3±0,53*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с показателями в серии, без применения Перфторана

В группе, где применяли внутрикостное введение препарата Перфторан на 7 сутки исследования в 1,4 раза (на 39,9%) статистически значимо больше численная плотность остеобластов, при этом их пролиферативная активность выше в 1,3 раза (на 27,6%) в сравнении с группой без введения Перфторана. В грануляционной ткани на данный срок эксперимента статистически значимо увеличилась площадь поверхности трабекул в 1,6 раза (на 61,6%), больше количество эндотелиоцитов в 1,4 раза (на 39,1%), больше количество остеокластов в 3 раза (на 204%) и количество макрофагов в 3,5 раза (на 250,8%), а так же выше численная плотность остеоцитов в 1,3 раза (на 31,5%).

При цитоморфометрическом исследовании на 14 сутки, в группе с введением Перфторана, отмечали статистически значимое преобладание в 1,4 раза (на 37%) численной плотности остеобластов и увеличение их пролиферативной активности в 1,2 раза (на 22,4%) в сравнении с группой, без Перфторана. К 14 суткам в группе с использованием Перфторана статистически значимо: выше численная плотность остеоцитов в 1,3 раза (на 25,3%) и остеокластов в 2,3 раз (на 147,5%), больше количество ангиогенных клеток в 1,4 раза (на 35,9%) и макрофагов в 1,9 раз (на 94,6%), увеличилась площадь поверхности костных трабекул в 1,6 раза (на 60,6%).

Данные цитоморфометрического и ИГХ исследований на 30 сутки показали, что в группе с применением внутрикостного введения препарата Перфторан количество макрофагов больше в 1,2 раза (на 20,9%), а клеточный состав в 1 мм<sup>2</sup> среза костного регенерата зоны перелома соответствует более зрелой костной ткани: статистически значимо выше количество остеоцитов в 1,7 раз (на 72,9%), остеокластов в 1,6 раз (на 57,9%), вновь образованных сосудов в 1,1 раз (на 10,9%) и отмечается снижение в 1,3 раза (на 21,9%) пролиферативной активности остеобластов в сравнении с группой без введения Перфторана.

К 60 суткам цитоморфометрического исследования в серии с внутрикостным введением Перфторана статистически значимо: ниже численная плотность остеобластов в 1,3 раза (на 34,6%), меньше количество остеоцитов в 1,2 раза (на 22,4%), меньше и остеокластов 2,3 раз (на 92,3%), снизилась площадь поверхности трабекул в 1,3 раза (на 25%) в сравнении с группой, без введения Перфторана. Результаты ИГХ исследования при использовании Перфторана коррелируют с данными цитоморфометрического исследования: в 1,3 раза (на 30,3%) меньше пролиферирующих остеобластов, в 1,4 раза (на 39,3%) меньше количество эндотелиоцитов. При использовании биоактивных имплантатов без применения препарата Перфторан к 60 суткам наблюдается увеличение численной плотности остеокластов и постепенное снижение площади поверхности трабекул, что свидетельствуют о продолжающемся процессе репаративной регенерации с активной перестройкой костной ткани, а в группе с внутрикостным введением препарата Перфторан клеточный состав костного регенерата соответствует более зрелой костной ткани.

Таким образом, анализ выше представленных данных показал статистически значимые цитоморфометрические и иммуногистохимические признаки ускорения перестройки костной мозоли в области перелома шейки бедренной кости после его остеосинтеза биоактивными титановыми имплантатами и введения в головку бедренной кости оксигенированного препарата Перфторан.

Согласно данным литературы, причинами замедленной консолидации костных отломков являются условия гипоксии в области повреждения и большой выброс воспалительных цитокинов и, как следствие, большая выраженность экссудативной фазы воспалительной реакции. Введение эмульсии перфторированных углеводов в зону перелома купирует локальное гипоксическое состояние тканей, стимулирует привлечение фагоцитирующих клеток (стимулирует процесс рекрутизации моноцитов, их дифференцировку в макрофаги и последующую их активизацию) и дифференцировку остеогенных кле-

ток в остеобласты в зоне перелома – что приводит к более раннему наступлению пролиферативной фазы воспаления, тем самым ускоряя консолидацию костных отломков и препятствуя формированию ложного сустава [6, 13].

**Заключение.** Внутрикостное введение оксигенированного препарата Перфторан в аваскулярную головку бедренной кости при остеосинтезе экспериментального перелома шейки бедра биоактивными титановыми имплантатами с кальцийфосфатным покрытием уменьшает воспалительную инфильтрацию и вторичную остеорезорбцию, что способствует улучшению условий ремоделирования костной ткани и позволяет достичь завершения процесса формирования зрелой костной ткани в зоне перелома в более ранние сроки в сравнении с группой без применения препарата Перфторан.

### Литература

1. Басов А.В. Патогенетическое обоснование применения биоактивных имплантатов для хирургического лечения переломов шейки бедра. Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. Кемерово, 2013. 23 с.
2. Применение биоактивных имплантатов с кальцийфосфатным покрытием для хирургического лечения переломов шейки бедра в эксперименте / Басов А.В., Казанин К.С., Шпаковский М.С. [и др.] // Мир науки, культуры, образования. 2012. №3. С. 274–278.
3. Тромбоземболические осложнения у пожилых пациентов с переломами шейки бедра при различных методах анестезии / Власов С.В., Малев В.А., Власова И.В. [и др.] // Анестезиология и реанимация. 2007. № 3. С. 43–48.
4. Тотальное эндопротезирование при переломах и ложных суставах шейки бедренной кости / Ежов И.Ю., Корыткин А.А., Шебашев А.В. [и др.] // Эндопротезирование в России. 2009. Вып. 5. С. 101–107.
5. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых. М.: Медицина, 2001. 640 с.
6. Магомедгаджиев Б.Г. Морфо-функциональная оценка эффективности использования перфторана в комплексном лечении переломов нижней челюсти (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. Махачкала, 2008. 23 с.
7. Миронов С.П., Родионова С.С., Андреева Т.М. Организационные аспекты проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. №1. С. 37.
8. Влияние биокомпозитного материала остеоматрикс на процессы регенерации костной ткани в условиях эксперимента (Иммуногистохимическое исследование) / Науменко Л.Ю., Панасюк А.Ф., Кострица К.Ю. [и др.] // Журнал «Травма». 2014. №4(15). С. 66–72.
9. Старых В.С., Казанин К.С., Басов А.В., Калашников В.В., Калашников В.В., Истомин М.В., Шпаковский М.С. Устройство для экспериментального моделирования перелома проксимального конца бедренной кости: патент РФ 2492528. № 2011150370/14.
10. Попсуйшапка А.К., Побел Е.А. Напряжение в конструкции «отломки–фиксатор» при остеосинтезе шейки бедренной кости различными устройствами // Ортопедия, травматология и протезирование. 2006. № 2. С. 42–48.
11. Рыков А.Г. Хирургическая тактика и оказание специализированной помощи при переломах проксимального отдела бедренной кости больным пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с.
12. Способ дозированного смешивания жидкого лекарственного средства с газообразным веществом и устройство для его осуществления: / В.Н. Дроботов, А.Л. Кричевский, П.В. Попов [и др.] // патент РФ 2294768. № 2005119110/14.
13. Чен Чи Хсианг. Особенности репаративной регенерации костной ткани при введении перфторана различными способами. Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 19 с.
14. Применение препарата «Перфторан» и биоактивных имплантатов с кальцийфосфатным покрытием при хирургическом лечении переломов шейки бедренной кости в эксперименте / Шпаковский М.С., Казанин К.С., Басов А.В., Грибанов Н.И., Ардашев И.П., Никитенко Е.В. // Вестник новых медицинских технологий. 2015. 22(3). С. 73–79.
15. Беляева Е.А. Рентгенологическая диагностика и профилактика переломов у пациентов со стероидным остеопорозом // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 43–44.
16. Беляева Е.А. Особенности остеопоротических переломов // Научно-практическая ревматология. 2004. №2. С. 123.

### References

1. Basov AV. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya bioaktivnykh implantatov dlya khirurgicheskogo lecheniya perelomov sheyki bedra [dissertation]. Kemerovo (Kemerovo region); 2013. Russian.
2. Basov AV, Kazanin KS, Shpakovskiy MS, et al. Primenenie bioaktivnykh implantatov s kal'tsiyfosfatnym pokrytiem dlya khirurgicheskogo lecheniya perelomov sheyki bedra v eksperimente. Mir nauki, kul'tury,

obrazovaniya. 2012;3:274-8. Russian.

3. Vlasov SV, Malev VA, Vlasova IV, et al. Tromboembolicheskie oslozhneniya u pozhilykh patsientov s perelomami sheyki bedra pri razlichnykh metodakh anestezii. *Anesteziologiya i reanimatsiya*. 2007;3:43-8. Russian.

4. Ezhov IY, Korytkin AA, Shebashev AV, et al. Total'noe endoprotezirovanie pri perelomakh i lozhnykh sustavakh sheyki bedrennoy kosti. *Endoprotezirovanie v Rossii*. 2009;5:101-7. Russian.

5. Zatsepin ST. *Kostnaya patologiya vzroslykh*. Moscow: Meditsina; 2001. Russian.

6. Magomedgadzhiev BG. Morfo-funktsional'naya otsenka effektivnosti ispol'zovaniya perftorana v kompleksnom lechenii perelomov nizhney chelyusti (eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Makhachkala (Dagestan region); 2008. Russian.

7. Mironov SP, Rodionova SS, Andreeva TM. Organizatsionnye aspekty problemy osteoporoza v travmatologii i ortopedii. *Vestn. travmatologii i ortopedii im. H.H. Priorova*. 2009;1:37. Russian.

8. Naumenko LY, Panasyuk AF, Kostritsa KY, et al. Vliyanie biokompazitnogo materiala osteomatriks na protsessy regeneratsii kostnoy tkani v usloviyakh eksperimenta (Immunogistokhimicheskoe issledovanie). *Zhurnal «Травма»*. 2014;4(15):66-72. Russian.

9. Starykh VS, Kazanin KS, Basov AV, Kalashnikov VV, Kalashnikov VV, Istomin MV, Shpakovskiy MS, inventors; Ustroystvo dlya eksperimental'nogo modelirovaniya pereloma proksimal'nogo kontsa bedrennoy kosti. Russian Federation patent 2492528, № 2011150370/14. Russian.

10. Popsuyshapka AK, Pobel EA. Napryazhenie v konstruktsii «otlomki–fiksator» pri osteosinteze sheyki bedrennoy kosti razlichnymi ustroystvami. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2006;2:42-8. Russian.

11. Rykov AG. Khirurgicheskaya taktika i okazanie spetsializirovannoy pomoshchi pri perelomakh proksimal'nogo otdela bedrennoy kosti bol'nym pozhilogo i starcheskogo vozrasta [dissertation]. Khabarovsk (Khabarovsk region); 2009. Russian.

12. Drobotov VN, Krichevskiy AL, Popov PV, et al, inventors; Sposob dozirovannogo smeshivaniya zhidkogo lekarstvennogo sredstva s gazoobraznym veshchestvom i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya. Russian Federation patent 2294768, № 2005119110/14. Russian.

13. Chen Chi Khsiang. Osobennosti reparativnoy regeneratsii kostnoy tkani pri vvedenii perftorana razlichnymi sposobami [dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2010. Russian.

14. Shpakovskiy MS, Kazanin KS, Basov AV, et al. Primenenie preparata «Perftoran» i bioaktivnykh implantatov s kal'tsiyfosfatnym pokrytiem pri khirurgicheskom lechenii perelomov sheyki bedrennoy kosti v eksperimente. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;22(3):73-9. Russian.

15. Belyaeva EA. Rentgenologicheskaya diagnostika i profilaktika perelomov u patsientov so steroidym osteoporozom. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;1:43-4. Russian.

16. Belyaeva EA. Osobennosti osteoporoticheskikh perelomov. *Nauchno-prakticheskaya revma-tologiya*. 2004;2:123. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Шпаковский М.С., Будаев А.В., Разумов А.С., Казанин К.С., Ардашев И.П., Басов А.В., Грибанов Н.И., Никитенко Е.В. Результаты цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата после внутрикостного введения препарата «перфторан» при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-11.pdf> (дата обращения: 18.02.2016). DOI: 10.12737/18566.

АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ В МОНИТОРИНГЕ  
ТРЕНИРОВОЧНОГО ПРОЦЕССА ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ  
СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

И.Л. РЫБИНА

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр спорта»,  
ул. Воронянского, 50/1, г. Минск, Республика Беларусь, 220007, e-mail: i\_rybina@mail.ru*

**Аннотация.** В статье представлены результаты изучения активности ферментов у 311 спортсменов высокой квалификации циклических видов спорта в капиллярной крови. Многократное обследование проводилось в рамках текущего клинико-лабораторного мониторинга на этапах многолетней подготовки спортсменов, специализирующихся в плавании, биатлоне, велоспорте, лыжных гонках, академической гребле и гребле на байдарках и каноэ. Обработаны данные 6950 исследований активности КФК, АСТ и АЛТ в капиллярной крови. Представлены данные анализа активности ферментов в зависимости от вида спорта и этапа подготовки спортсменов, а также в гендерном аспекте. Определены физиологические значения активности сывороточных ферментов у спортсменов высокой квалификации с учетом вида спорта, гендерных различий и этапа подготовки. Выявлены тенденции изменения активности ферментов у представителей циклических видов спорта на различных этапах годичного цикла подготовки. Установлена высокая межиндивидуальная вариация активности КФК у представителей циклических видов спорта (коэффициент вариации 65,0-102,9% для мужчин и 44,0-128,8% для женщин). Выявлена достоверно более высокая активность креатинфосфокиназы у мужчин по сравнению с женщинами. Обнаружена тенденция снижения активности КФК от подготовительного к соревновательному периоду. Частота встречаемости превышения активности ферментов верхней границы популяционных норм у высококвалифицированных спортсменов составила 29,0% для КФК, 23,2% – АСТ и 9,3% – АЛТ.

**Ключевые слова:** активность ферментов, циклические виды спорта, тренировочный процесс, клинико-лабораторный мониторинг.

SERUM ENZYME MONITORING IN TRAINING OF ELITE ATHLETES IN ENDURANCE SPORTS

I.L. RYBINA

*Republican scientific and practical center of sports  
Voronyansky str., 50/1, Minsk, Belarus, 220007, e-mail: i\_rybina@mail.ru*

**Abstract.** The article presents the results of serum enzymes study in endurance sports. 311 elite athletes were investigated in swimming, biathlon, cycling, cross country skiing, rowing and kayaking. Capillary blood examination was performed on training camps during ten years. We included in statistical analysis 6950 CK tests, 5904 - AST and 5667- ALT. They were analyzed depending on kind of sport, training stage preparation and gender. The physiological serum enzyme ranges of elite athletes were estimated in view of sport, gender differences and stage of preparation. Serum enzyme activity trend was found in endurance sports at various preparation stages of the annual cycle of training. The high individual variation of CK activity was in endurance sports (variation coefficient 65,0-102,9% for men and 44,0-128,8% for women). It revealed the significantly higher CK activity in men compared to women. The trend of CK activity decrease was found from preparatory to competitive period. We examined the excess frequency enzyme activity higher upper limit of reference ranges for healthy individuals. It was 29,0% for CK, 23,2% - AST and 9,3% - ALT.

**Key words:** serum enzymes, endurance sports, sports biochemistry, laboratory monitoring.

Определение активности ферментов в сыворотке крови широко используется в мониторинге тренировочного процесса в спорте высших достижений и является информативным тестом оценки состояния метаболизма ряда органов и систем [1-5, 7]. Особый интерес представляют тканевые ферменты, поступающие в кровь из скелетных мышц и других тканей в результате нарушения проницаемости клеточных мембран под влиянием тренировочных нагрузок [3, 5, 7]. К ним относятся, в первую очередь, *креатинфосфокиназа* (КФК), *аспартатаминотрансфераза* (АСТ), *аланинаминотрансфераза* (АЛТ) и др. В спорте высших достижений существуют определенные трудности с трактовкой результатов исследования активности ферментов под влиянием физических нагрузок, поскольку данные показатели могут иметь высокие диагностические ассоциации с рядом заболеваний и наличием возможных предпатологических составляющих. В связи с этим представляет интерес выявление физиологических значений активности вышеуказанных ферментов у спортсменов, вызванных физическими упражнениями. Это позво-



лит получить ориентиры для трактовки результатов исследований в спорте высших достижений и выявить опасные значения показателей для спортсменов, чтобы предотвратить травмы, развитие хронической усталости и перетренировку. Анализ динамики активности данных ферментов позволяет сделать вывод о характере, направленности и глубине адаптационных изменений в различных органах и тканях, а также оценить активность метаболических процессов при выполнении специфических мышечных нагрузок [5].

**Цель исследования** – изучение активности ферментов КФК, АСТ и АЛТ в капиллярной крови у спортсменов высокой квалификации циклических видов спорта на различных этапах подготовки.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 311 спортсменов высокой квалификации циклических видов спорта в возрасте 20-29 лет (180 мужчин и 131 женщина). Спортсмены имели квалификацию *мастер спорта* (МС) (74,6%) и *мастер спорта международного класса* (МСМК) (25,4%). Многократное обследование проводилось в рамках текущего клинико-лабораторного мониторинга на учебно-тренировочных сборах на этапах многолетней подготовки (2004-2014 г). Всего обработаны данные 6950 исследований активности КФК, 5904 – АСТ и 5667 – АЛТ в капиллярной крови. Забор крови проводили утром натощак в начале микроцикла. Исследование проводилось с применением фотометра РМ 2111 производства ЗАО «Солар» (Республика Беларусь) и портативного биохимического анализатора *PICCOLO Xpress* (ABAXIS, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов описательной статистики и сравнительного анализа с использованием *U*-критерия Манна-Уитни для независимых переменных. Различия в частоте встречаемости выхода значений активности ферментов за пределы популяционных норм изучались с помощью точного критерия Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** В табл. представлены результаты изучения активности сывороточных ферментов у представителей циклических видов спорта.

Таблица

**Активность ферментов в капиллярной крови у спортсменов циклических видов спорта**

Вид спорта	АСТ, ЕД/л		АЛТ, ЕД/л		КФК, ЕД/л	
	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$	<i>n</i>	$\bar{X} \pm SD$
мужчины						
Биатлон	96	30,8±8,0	94	28,0±7,8*	135	252,1±14,5*
Велоспорт	153	43,3±12,7*	153	30,6±7,7	1089	209,7±4,13*
Гребля академическая	761	27,6±8,8	816	21,8±8,7	2938	312,5±5,28*
Гребля на байдарках и каноэ	2709	36,9±14,0*	2725	29,0±13,8*	112	288,7±17,4*
Лыжные гонки	111	29,6±9,9	104	20,7±7,8	581	276,7±11,8*
Плавание	579	35,3±16,8*	445	26,3±14,0*	116	286,4±18,8*
женщины						
Биатлон	359	31,8±11,2	351	25,1±7,9	617	202,9±6,98
Велоспорт	105	38,5±7,13	105	29,8±6,2	85	181,1±8,63
Гребля академическая					233	134,5±3,96
Гребля на байдарках и каноэ	462	33,3±10,1	451	22,4±8,6	472	187,6±5,75
Лыжные гонки	122	29,3±9,0	120	22,5±9,5	122	200,1±9,41
Плавание	447	28,8±14,4	303	19,1±9,5	450	171,1±10,4

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с женщинами ( $P < 0,05$ )

Как видно из представленных данных, существует большая вариация активности ферментов сыворотки крови. Коэффициент вариации активности КФК находился в интервале 44,0-128,8%, АСТ – 18,5-50,0% и АЛТ – 20,8-53,2%. Наибольшие коэффициенты вариации и максимальные значения величин активности ферментов отмечены в плавании, гребле на байдарках и каноэ и биатлоне. Представители мужского пола в гребле на байдарках и каноэ характеризовались достоверно более высокими значениями активности КФК по сравнению с велоспортом и академической греблей ( $P < 0,05$ ). Среди женщин достоверно более низкая активность КФК отмечена у представительниц академической гребли по сравнению с биатлоном, греблей на байдарках и каноэ, лыжными гонками и велоспортом ( $P < 0,05$ ).

Сравнительный анализ активности КФК в гендерном аспекте выявил достоверное превышение активности энзима у представителей мужского пола по сравнению с женщинами для всех исследуемых циклических дисциплин ( $P < 0,05$ ). Достоверно более высокие значения активности АСТ у представителей мужского пола по сравнению с женщинами наблюдались в велоспорте, гребле на байдарках и каноэ

и плавании ( $P<0,05$ ). Активность АЛТ была достоверно выше у представителей мужского пола в биатлоне, гребле на байдарках и каноэ и плавании ( $P<0,05$ ).

Результаты статистического анализа активности ферментов на различных этапах подготовки позволили выявить особенности их тренда. У представителей мужского пола циклических видов спорта отмечалась тенденция к снижению среднегрупповых данных КФК при переходе от общеподготовительного к специально-подготовительному (в академической гребле различия достоверны,  $P<0,05$ ) и соревновательному периодам (в гребле на байдарках и каноэ и гребле академической различия достоверны,  $P<0,05$ ). У гребцов на байдарках и каноэ наблюдалось достоверное возрастание КФК в специально-подготовительном периоде по сравнению с общеподготовительным ( $P<0,05$ ). У представительниц женского пола в биатлоне и велоспорте величины КФК в специально-подготовительном периоде достоверно выше, чем в общеподготовительном ( $P<0,05$ ). В академической гребле активность данного фермента в соревновательном периоде достоверно ниже, чем в обще- и специально-подготовительном ( $P<0,05$ ). Достоверное увеличение активности АСТ при переходе от общеподготовительного к специально-подготовительному и дальнейшее снижение к соревновательному периоду отмечалось у представителей мужского пола в гребле на байдарках и каноэ и академической гребле ( $P<0,05$ ). У представительниц женского пола как мужского, так и женского пола тренд активности фермента направлен в сторону снижения при переходе от общеподготовительного к специально-подготовительному периоду ( $P<0,05$ ). У женщин в плавании среднегрупповые значения активности АСТ в специально-подготовительном периоде достоверно выше, чем в общеподготовительном ( $P<0,05$ ). Тренд активности фермента АЛТ на различных этапах тренировочного процесса существенным образом не отличается от такового для АСТ.

Специфика вида спорта накладывает существенный отпечаток в различные периоды подготовки как на суммарный объем нагрузок, так и на соотношение различных видов подготовки, что в конечном итоге может обуславливать различия в закономерностях формирования долговременных адаптационных реакций. Это соответствующим образом отражается на динамике активности ферментов в различные периоды подготовки. Возрастание активности ферментов в специально-подготовительном периоде может быть следствием развивающегося утомления на фоне больших объемов тренировочных нагрузок, выполненных в предшествующий период. В отдельных случаях данное явление может быть сигналом, свидетельствующим о начале развития перетренированности.

Об интенсивности и степени напряжения метаболических процессов при выполнении физических нагрузок информативным является превышение активности фермента верхней границы популяционных норм, свидетельствующих о повышении проницаемости клеточных мембран. Анализ полученных данных показал, что превышение верхней границы популяционных норм наблюдалось в 29,0% измерений для КФК, 23,2% – АСТ и 9,3% – АЛТ.

Анализ распределения выхода активности АСТ и АЛТ за границы популяционных норм на различных этапах подготовки показал, что соревновательный период характеризуется достоверным снижением встречаемости данных отклонений ( $P<0,05$ ). Тренд данного явления при переходе от общеподготовительного к специально-подготовительному различается в зависимости от вида спорта. Для фермента АСТ частота выхода за пределы референтных диапазонов достоверно различалась между обще- и специально-подготовительным периодом в велоспорте и гребле на байдарках и каноэ ( $P<0,05$ ). В соревновательном периоде выход за пределы референтных диапазонов достоверно реже по сравнению с обще- и специально-подготовительным периодом отмечался у представительниц гребли на байдарках и каноэ и плавания ( $P<0,05$ ). Аналогичная закономерность наблюдалась и для активности аланинаминотрансферазы.

Значительная вариация активности ферментов в крови обусловлена различиями в скорости выхода фермента в кровь, которая зависит от состояния клеточных мембран и изменения их проницаемости под воздействием физических нагрузок. В зависимости от направленности тренировочных нагрузок выход фермента в кровь из клетки может быть обусловлен различными причинами, главными из которых являются механические повреждения мышц, индуцированные физической нагрузкой, и метаболический стресс, обусловленный образованием свободных радикалов в процессе тренировки.

Анализ активности креатинфосфокиназы у представителей различных циклических дисциплин показал, что существуют особенности повышения активности фермента в зависимости от вида спорта и характера тренировочных нагрузок. Более высокие среднегрупповые значения, коэффициенты вариации и максимальные значения величины КФК в гребле на байдарках и каноэ и в плавании, возможно, обусловлены большим объемом силовой работы, направленной на развитие креатинкиназного механизма энергообеспечения у представительниц спринтерских специализаций этих дисциплин. Несмотря на то, что в специальной литературе существуют противоречивые мнения о наличии положительной взаимосвязи между объемом силовой нагрузки и активностью КФК, ряд авторов придерживается мнения о наличии такой зависимости [10, 11]. При выполнении тренировок силовой направленности образование энергии в алактатной системе энергообеспечения происходит при расщеплении богатых энергией фосфатных соединений – АТФ и креатинфосфата. Реакция расщепления креатинфосфата стимулируется ферментом

креатинфосфокиназой. С другой стороны, различия в активности КФК в разных видах спорта могут быть отражением степени вовлечения различных групп мышц в выполнение упражнений в зависимости от вида спорта. Например, в гребле на байдарках и каноэ в выполнение упражнений вовлечены главным образом мышцы верхней части тела. В специальной литературе имеются данные в большей степени возрастании активности КФК после упражнений, вовлекающих мышцы верхней части тела, по сравнению с упражнениями для нижних конечностей [6, 8, 9, 12]. Природа данного явления может быть объяснена тем, что нижние конечности в большей степени задействованы в повседневной жизни и по сравнению с верхними конечностями, менее подвержены изменениям повреждающего характера, которые сопровождаются повышением активности мышечных энзимов [8].

На различия в активности КФК могут в определенной степени накладываться отпечаток особенности системы построения тренировочных циклов с учетом различных тренировочных методик и субъективных факторов, связанных с квалификацией тренерского состава. Однако, по нашему мнению, проводимое исследование охватывает значительный временной отрезок наблюдений и включает мониторинг различных тренировочных подходов, что позволяет объективно судить об исследуемых процессах.

Выявленные различия в величинах КФК в гендерном аспекте связаны, по-видимому, с различной мышечной массой испытуемых различных групп и особенностями компонентного состава тела представителей мужского и женского пола. Влияние половых различий на активность КФК может быть в определенной степени обусловлена особенностями гормонального статуса обследуемых контингентов и положительным влиянием эстрогенов на состояние мышц [13]. Повышенная напряженность энергообмена в мышцах в обще-подготовительном периоде подготовки может быть связана с большими объемами тренировочных нагрузок, а также с различной скоростью адаптации организма спортсменов к тренировочным нагрузкам. Высокие значения активности КФК у спортсменов на фоне отдыха дают основание для полного диагностического обследования состояния мышц для выявления скрытых мышечных проблем, вызванных тренировочными нагрузками на фоне пролонгированного утомления. Это также является основанием для снижения интенсивности тренировочных нагрузок с целью обеспечения адекватного восстановления организма.

Практическая ценность мониторинга активности КФК в тренировочном процессе заключается в том, что используя динамику данного фермента под влиянием физических нагрузок, можно подобрать упражнения различного характера и интенсивности, не вызывающие негативных процессов в мышечной ткани.

На этапах годового цикла подготовки отмечалась различное сочетание нагрузок разной направленности, которое в итоге обеспечивает преемственность формирования различных компонентов подготовленности спортсменов. В основе этого процесса используются закономерности формирования адаптации, конечной целью которой является достижение наивысшего уровня готовности к главному старту сезона.

**Выводы.** Скорость элиминации ферментов из мышц в сосудистое русло является индивидуальной характеристикой и их динамика может быть интегральным отражением отставленного эффекта выполненной мышечной нагрузки. В результате выполненного исследования определены физиологические значения активности сывороточных ферментов у спортсменов высокой квалификации циклических видов спорта с учетом вида спорта, гендерных различий и этапа подготовки. Высокая диагностическая ценность определения энзимов обусловлена влиянием высокоинтенсивных физических нагрузок на метаболические процессы, протекающие с участием ферментов.

Результаты проведенных исследований показали, что высокая напряженность тренировочного процесса в циклических видах спорта сопровождалась существенными изменениями в ферментативной сфере, которые оказывают влияние на процессы регуляции и взаимодействие различных механизмов энергообеспечения. Физические нагрузки оказывают влияние на процессы взаимодействия клетки с межклеточным пространством, интенсивность которого регулируется посредством изменения проницаемости клеточных мембран, определяющей функциональную активность клетки и возможность ее полноценного функционирования в данный момент. Залогом правильной интерпретации результатов мониторинга активности ферментов является необходимость принимать во внимание этап подготовки спортсмена, гендерные различия и другие факторы, способные оказывать влияние на полученные результаты.

### **Литература**

1. Макарова Г.А., Локтев С.А. Медицинский справочник тренера. М.: Советский спорт. 2005. 587 с.
2. Ширковец Е.А., Титлов А.Ю., Луньков С.М. Критерии и механизмы управления подготовкой спортсменов в циклических видах спорта // Вестник спортивной науки. 2013. № 5. С. 44–48.
3. Banfi G., Colombini A., Lombardi G., Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine // Adv. Clin. Chem. 2012. № 56. P. 1–54.
4. Brancaccio P., Lippi G., Mafulli N. Biochemical markers of muscular damage // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2010. № 48(6). P. 757–767.

5. Brancaccio P., Maffulli N., Buonauro R., Limongelli F.M. Serum enzyme monitoring in sports medicine // *Clin. Sports Med.* 2008. № 27 (1). P. 1–18.
6. Chen T.C., Lin K.Y., Chen H.L., Lin M.J., Nosaka K. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles // *European Journal of Applied Physiology.* 2011. №111. P. 211–223.
7. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining // *Journal of Sport Science and Medicine.* 2002. № 1. P. 31–41.
8. Jamurtas A.Z., Theocharis V., Tofas T., Tsiokanos A., Yfanti C., Paschalis V., Koutedakis Y., Nosaka K. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage // *European Journal of Applied Physiology.* 2005. № 95. P. 179–185.
9. Machado M., Brown L. E., Augusto-Silva P., Pereira R. Is exercise-induced muscle damage susceptibility body segment dependent? Evidence for whole body susceptibility // *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013. № 13. P. 105–110.
10. Machado M., Willardson J.M., Silva D.P., Frigulha I.C., Koch A.J., Souza S.C. Creatine Kinase Activity Weakly Correlates to Volume Completed Following Upper Body Resistance Exercise // *Res Q Exerc Sport.* 2012. № 83. P. 276–281.
11. Nosaka K., Clarkson P.M. Relationship between post-exercise plasma CK elevation and muscle mass involved in the exercise // *Int J Sports Med.* 1992. № 13. P. 471–475.
12. Saka T., Bedrettin A., Yazici Z., Sekir U., Gur H., Ozarda Y. Differences in the magnitude of muscle damage between elbow flexors and knee extensors eccentric exercises // *J Sports Sci Med.* 2009. № 8. P. 107–115.
13. Tiidus P.M. Influence of estrogen on muscle plasticity // *Braz. J. Biomotricity.* 2011. № 4. P. 143–155.

#### References

1. Makarova GA, Loktev SA. *Meditinskiy spravochnik trenera.* Moscow: Sovetskiy sport; 2005. Russian.
2. Shirkovets EA, Titlov AY, Lun'kov SM. Kriterii i mekhanizmy upravleniya podgotovkoj sportsmenov v tsiklicheskih vidakh sporta. *Vestnik sportivnoy nauki.* 2013;5:44-8. Russian.
3. Banfi G, Colombini A, Lombardi G, Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine. *Adv. Clin. Chem.* 2012;56:1–54.
4. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2010;48(6):757-67.
5. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin. Sports Med.* 2008;27(1):1-18.
6. Chen TC, Lin KY, Chen HL, Lin MJ, Nosaka K. Comparison in eccentric exercise-induced muscle damage among four limb muscles. *European Journal of Applied Physiology.* 2011;111:211-23.
7. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of overtraining. *Journal of Sport Science and Medicine.* 2002;1:31-41.
8. Jamurtas AZ, Theocharis V, Tofas T, Tsiokanos A, Yfanti C, Paschalis V, Koutedakis Y, Nosaka K. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. *European Journal of Applied Physiology.* 2005;95:179-85.
9. Machado M, Brown L E, Augusto-Silva P, Pereira R. Is exercise-induced muscle damage susceptibility body segment dependent? Evidence for whole body susceptibility. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013;13:105-10.
10. Machado M, Willardson JM, Silva DP, Frigulha IC, Koch AJ, Souza SC. Creatine Kinase Activity Weakly Correlates to Volume Completed Following Upper Body Resistance Exercise. *Res Q Exerc Sport.* 2012;83:276-81.
11. Nosaka K, Clarkson PM. Relationship between post-exercise plasma CK elevation and muscle mass involved in the exercise. *Int J Sports Med.* 1992;13:471-5.
12. Saka T, Bedrettin A, Yazici Z, Sekir U, Gur H, Ozarda Y. Differences in the magnitude of muscle damage between elbow flexors and knee extensors eccentric exercises. *J Sports Sci Med.* 2009;8:107-15.
13. Tiidus PM. Influence of estrogen on muscle plasticity. *Braz. J. Biomotricity.* 2011;4:143-55.

---

#### Библиографическая ссылка:

Рыбина И.Л. Активность сывороточных ферментов в мониторинге тренировочного процесса высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2016. №1. Публикация 2-12. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-12.pdf> (дата обращения: 18.02.2016). DOI: 10.12737/18567.

## ПОДВОДНАЯ ФОТОТЕРАПИЯ СПОРТИВНОЙ ТРАВМЫ

В.Д. БИЦОЕВ, А.С. ТРОИЦКИЙ, Е.В. БЕЛЫХ

*Тульский государственный университет, институт физической культуры, спорта и туризма, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** Доказано, что полихроматический видимый и инфракрасный поляризованный свет от прибора «Биоптрон», проходящий через оптико-волоконный кабель, активирует воду с образованием структур, обладающих антиоксидантным действием на уровнях биомакромолекул, клеток и целостного организма. Этот эффект использован у 36 спортсменов в возрасте от 21 до 26 лет после травм (ушибы, гематомы). Подводная фототерапия осуществлялась через оптико-волоконный кабель в течение 7-и минут, затем еще в течение 10 минут исследуемый находился в бассейне. Установлено преимущество использования этой технологии для купирования болевого синдрома при спортивной травме. Отмечена тенденция к улучшению показателей гуморального и клеточного иммунитета. Целесообразно проведение дальнейших исследований и совершенствование технологии фототерапии в спорте.

**Ключевые слова:** подводная фототерапия, Биоптрон, болевой синдром, купирование, спортивная травма.

## UNDERWATER PHOTOTHERAPY IN SPORTS INJURIES

V.D. BITSOEV, A.S. TROITSKY, E.V. BELUKH

*Tula State University, Institute of Physical Culture, Sports and Tourism, Boldina str., 128, Tula, Russia, 300028*

**Abstract.** It is proved that a polychromatic visible and infrared polarized light from the device «Bioptron» passing through the fiber-optic cable, activates the water with the formation of structures that have an anti-oxidant effect on the levels of biological macromolecules, cells and the entire organism. This effect is used in 36 athletes aged from 21 to 26 years after injuries (bruises, hematomas). Underwater phototherapy is carried through fiber-optic cable for 7 minutes and then again for 10 minutes in the pool. It is found the advantages of using this technology for the relief of pain in sports injuries. There was a trend towards improved performance of humoral and cellular immunity. It is advisable to carry out further research and to improve phototherapy technology in the sport.

**Key words:** underwater phototherapy, Bioptron, pain syndrome, relief, sports injuries.

Под действием *полихроматического видимого и инфракрасного поляризованного* (ПВИП) света от прибора «Биоптрон», проходящего через оптико-волоконный кабель, происходит активирование воды с последующим образованием *особых структур воды* (ОСВ), обладающих высоким биоантиоксидантным действием на уровнях биомакромолекул, клеток и даже целостного организма, что стимулирует его внутренние резервы [2, 3, 5].

Экспериментальные исследования подтвердили действие ПВИП света аппарата «Биоптрон» через оптико-волоконный кабель на воду, плазму крови и целостный организм: на базе Учреждения Академии Наук им. А.А. Фрумкина РАН (ИФХЭ РАН), г Москва; на базе института спектроскопии РАН (ИСАН) г. Троицк, Московской области и Научного центра волоконной оптики Российской Академии Наук, г. Москва; Эванесцентная инфракрасная спектроскопия кожи *in vivo* волоконно-оптическим сенсором, на базе Научного центра волоконной оптики РАН г. Москвы.

Изучено применение ПВИП света при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника [1, 4].

**Цель исследования** – разработать и научно обосновать систему восстановительного лечения подводной фототерапией спортсменов со спортивной травмой.

**Материалы и методы исследования.** Проведено изучение предлагаемого метода при болевом синдроме, обусловленном спортивной травмой, у 36 единоборцев-мужчин: 23 – основная группа и 13 – контрольная. Возраст спортсменов от 21 года до 26 лет. Во всех случаях диагностированы множественные ушибы мягких тканей, гематомы, болевой синдром. Степень интенсивности болевого синдрома определялась субъективным методом по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ). У 11 человек в основной группе и у 7 в контрольной – провели исследование иммунологических показателей крови (клеточного и гуморального иммунитета). Всем испытуемым провели исследование основных показателей крови до и после курса лечения. Исследование качества жизни осуществляли методом интервьюирования и анкети-

рования по разработанной нами «Карте обследования», представляющую собой несколько модифицированную нами стандартную анкету ВОЗ.

Подводная фототерапия осуществлялась через оптоволоконный кабель в течение 7-и минут, затем еще в течение 10 минут исследуемый находился в бассейне.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Визуализация данных и построение таблиц осуществлялись на базе пакета *Excel*.

**Результаты и их обсуждение.** Субъективный метод *визуально-аналоговой шкалы* для определения болевого синдрома использовали при обследовании 36 человек основной и контрольной группы (табл. 1).

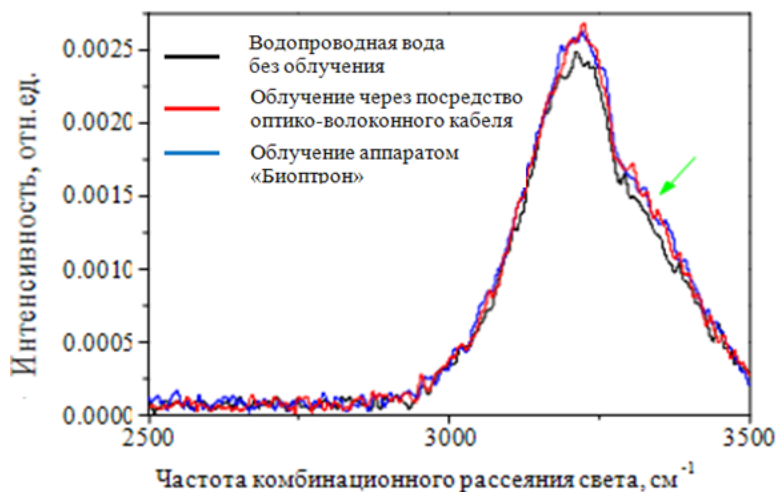
Большинство обследуемых – 25 человек (69,5%) оценили степень болевого синдрома в 40-60%, то есть как постоянную боль, усиливающуюся при движении. Интенсивность болевого синдрома 60-80%, то есть постоянную боль с периодическим усилением при нахождении в покое отметили 4 человека (11,1%), интенсивность болевого синдрома 20-40%, то есть умеренную боль, исчезающую самостоятельно в покое, отметили 3 человека (8,3%), и 80-100% интенсивность болевого синдрома, то есть резкую постоянную отметили 4 человека (11,1%). Аналогичное распределение было и основной и в контрольной группе.

Таблица 1

#### Результаты оценки интенсивности болевого синдрома перед лечением

Интенсивность болевого синдрома	Число больных, <i>n</i>	%
80 - 100%	4	11,1
60 - 80%	25	69,5
40 - 60%	4	11,1
20 - 40%	3	8,3
Всего	36	100

Установлено, что *эванесцентные инфракрасные спектры* кожи после воздействия на неё водой, активизированной светом через оптоволоконный кабель от аппарата «Биоптрон», демонстрируют увеличение площади поглощения в определенных спектральных диапазонах рост гидратации (рис.).



*Рис.* Участок спектра КРС водопроводной воды после воздействия на нее поляризационным светом аппарата «Биоптрон» и через оптоволоконный кабель, в течение 4 минут

Это и послужило основанием использовать *фототерапию* аппаратом «Биоптрон» через оптоволоконный кабель как при прямом воздействии, так и опосредованно через воду при травмах и различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

В результате лечения ПВИП-светом получены результаты (табл. 2, 3):

Результаты в основной группе (n=23)

Интенсивность боли	Число спортсменов, n	%
Отсутствие боли	10	75,3
20 - 40%	11	16,4
40 - 60%	2	8,3
Всего	23	100,0

Таблица 3

Результаты в контрольной группе, леченной общепринятыми методами (n=13)

Интенсивность боли	Число спортсменов, n	%
Отсутствие боли	5	38,4
20 - 40%	4	30,8
40 - 60%	4	30,8
Всего	13	100,0

Очевидно преимущество использования ПВИП-света для купирования болевого синдрома при спортивной травме. Отмечена также тенденция к улучшению показателей гуморального и клеточного иммунитета, но из-за малого числа наблюдений – без установленной статистической достоверности. Целесообразно проведение дальнейших исследований и совершенствование технологии фототерапии в спорте.

**Заключение.** Разработана технология купирования болевого синдрома использованием подводной фототерапии ПВИП-светом.

#### Литература

1. Бицоев В.Д., Хадарцев А.А. Подводное вытяжение в сочетании с фототерапией при патологии позвоночника // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований: Международная научная конференция «Высшее профессиональное образование. Современные аспекты международного сотрудничества». 2012. № 8. С. 73.
2. Бицоев В.Д., Хадарцев А.А. Диверсификация результатов исследований эффектов воздействия полихроматического видимого и инфракрасного поляризованного света на воду и жидкие биологические среды // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2012. № 1. Публикация 2-73. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/b01.pdf> (дата обращения 12.02.12).
3. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Бицоев В.Д. Эффекты воздействия полихроматического видимого и инфракрасного света на биологические жидкие среды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157, № 4. С. 468–471.
4. Леонов Б.И., Хадарцев А.А., Гонтарев С.Н., Борисова О.Н., Хижняк Е.П., Бицоев В.Д., Татьяненко Т.Н., Хижняк Л.Н. Восстановительная медицина. / Под ред. Бицоева В.Д., Гонтарева С.Н., Хадарцева А.А. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. Том 5. 228 с.
5. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

#### References

1. Bitsoev VD, Khadartsev AA. Podvodnoye vytyazheniye v sochetanii s fototerapiyey pri patologii pozvonochnika. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy: Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya «Vysshee professional'noe obrazovanie. Sovremennyye aspekty mezhdunarodnogo sotrudnichestva». 2012;8:73. Russian.
2. Bitsoev VD, Khadartsev AA. Diversifikatsiya rezul'tatov issledovaniy effektivov vozdeystviya polikhromaticheskogo vidimogo i infrakrasnogo polarizovannogo sveta na vodu i zhidkie biologicheskie sredy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2012 [cited 2012 Feb 12];1[about 9 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/b01.pdf>.
3. Zilov VG, Khadartsev AA, Bitsoev VD. Effekty vozdeystviya polikhromaticheskogo vidimogo i infrakrasnogo sveta na biologicheskie zhidkie sredy. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014;157(4):468-71. Russian.

4. Leonov BI, Khadartsev AA, Gontarev SN, Borisova ON, Khizhnyak EP, Bitsoev VD, Tat'yanenko TN, Khizhnyak LN. Vosstanovitel'naya meditsina. Pod red. Bitsoeva VD, Gontareva SN, Khadartseva AA. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya», 2012. V. 5. Russian.

5. Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v sporte. Moscow: Izd-vo «Izvestiya», 2011.

---

**Библиографическая ссылка:**

Бицоев В.Д., Троицкий А.С., Белых Е.В. Подводная фототерапия спортивной травмы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-13.pdf> (дата обращения: 24.02.2016). DOI: 10.12737/18568.



ПУТИ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Р.Т. МАКИШЕВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, 128, Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** Рассмотрение гиперинсулинемии в качестве первоначальной первопричиной сахарного диабета 2 типа находит все больше сторонников. В результате гиперинсулинемии развивается перегрузка клеток питанием и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность не единственный механизм защиты. Функциональная система ограничения избыточного действия инсулина включает и другие механизмы. В настоящем обзоре описаны реакции, которые развиваются в тканях при сахарном диабете и их связь с избыточным воздействием инсулина. Механизм отрицательной обратной связи при избыточном действии инсулина включает стимуляцию действия контринсулярных гормонов, отсутствие ответа  $\beta$ -клеток при увеличении глюкозы во внеклеточной среде, снижение уровня С-пептида, индукцию апоптоза  $\beta$ -клеток. К механизмам компенсации следует отнести ограничение потребления веществ и притока информации, перенаправление избытка в жировую ткань, синтез гликогена и активация киназа-3 гликогенсинтазы. В условиях гиперинсулинемии инсулин способен связывать и активировать рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 типа в большей степени, чем рецепторы инсулина. Благодаря этому при сахарном диабете развивается ускорение размножения, роста и дифференцировки клеток, что приводит к росту опухоли, накоплению стареющих клеток. Полагаем, что истощение и снижение активности теломеразы при сахарном диабете также имеет приспособительное значение. Связь с рецепторами недифференцированных клеток вызвана их высокой чувствительностью и низкой способностью к инсулинорезистентности, срабатывает механизм перенаправления питания такой же, как при ожирении. Молодые клетки функционально активных органов гибнут, какие-то клетки ускоряют дифференцировку, а менее активные периферические, находящиеся в гипоксических условиях, могут стать раковыми. Полагаем, что рост опухолей при интенсивном лечении сахарного диабета связан с избыточным действием инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, адаптация к избыточному действию инсулина, снижение активности инсулоцитов, ожирение, отложение гликогена, размножение, рост и дифференцировка тканей, старение, онкология.

THE PROTECTIVE WAYS OF THE BODY FROM CELL DAMAGE AT THE DIABETES MELLITUS

R.T. MAKISHEVA

*Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin str., Tula, Russia 300028*

**Abstract.** Recognition hyperinsulinemia as the root cause of type 2 diabetes mellitus is becoming more supporters. The overload nutrition cell and insulin resistance is developing as a result of hyperinsulinemia. Insulin resistance is not the only one protection mechanism. Functional system to limited excessive insulin action includes other mechanisms. This review describes the reactions that develop in the tissues in diabetic patients and their relationship with excessive exposure to insulin. Negative feedback mechanism under excessive stimulation of insulin action includes action contrainsular hormones, no  $\beta$ -cell response on increasing the glucose in the extracellular medium, reduction of C-peptide, induction of  $\beta$ -cell apoptosis. The compensation mechanisms includes the restriction of consumption of substances and flow of information, the redirecting excess in the adipose tissue, the glycogen synthesis and the activation of kinase-3 synthase glycogen. The conditions GI insulin is able to bind and activate receptors IGF-type 1 to a greater extent than insulin receptors. At diabetes the reproduction, the growth and the differentiation of cells are accelerated, leading to tumor growth, the accumulation of senescent cells. The depletion and reduction of telomerase activity in diabetes mellitus also have an adaptive value. Contact with receptors undifferentiated cells caused by their high sensitivity and low capacity for insulin resistance, operates referral mechanism power is the same as for obesity. Young cells of functionally active organs die, some cells accelerate differentiation and less active peripheral located in hypoxic conditions, may become cancerous. The author believes that the growth of tumors after intensive treatment of diabetes is associated with excess insulin action.

**Key words:** type 2 diabetes, excessive adaptation to the effects of insulin, reducing the activity of islet cells, obesity, deposition of glycogen, reproduction, growth and differentiation of tissues, aging, cancer.

Вопросам адаптации организма к избыточному действию инсулина была посвящена большая часть наших научных исследований с 1994 года. В 1997 году была сформулирована гипотеза: «Избыток инсулина негативно отражается на приспособительных реакциях организма и угрожает жизни. Устойчивая потребность инсулина формирует многофакторную контринсулярную систему, обеспечивающую тканевую *инсулинорезистентность* (ИР). Уменьшение связи с *рецепторами инсулина* (РИ) уменьшает физиологический ответ клеток на инсулин, вызывая проявление СД. Диабетогенная стратегия успешнее обеспечивает приспособление и выживание организма» [13]. В 1999 году сформулировано: «СД развивается при длительном существовании *гиперинсулинемии* (ГИ). Ей способствует комбинированное действие стресса и перекармливания. Система гомеостаза запускает механизмы ограничения избыточного действия инсулина. К ним относятся тканевая ИР, снижение чувствительности инсулоцитов к стимуляторам, торможение секреции гормона. Адаптивные механизмы записываются в структуре генома и передаются по наследству. При длительной дезадаптации происходят нарушения по обе стороны клеточной мембраны. Внутри клеток снижается синтез, формируется тканевая голод. Внеклеточно происходит гликозилирование, аккумуляция липидов и белков, гиперволемиа и гипертензия. Импульсы голодных клеток побуждают печень избыточно синтезировать холестерин, мобилизовывать гликогенолиз и неоглюкогенез. Нагрузка гиперволемиа приводит к гипертрофии миокарда. Гибель кардиомиоцитов формирует сливные очаги инфаркта. Гибель нейроцитов мозга ведет к энцефалопатии, уменьшению массы мозга. Гиперволемиа вызывает увеличение клубочковой фильтрации в почках. Гликозилирование мембран канальцев и почечная гипертензия способствует нефросклерозу» [14]. Со временем накапливались экспериментальные и клинические сведения, подтвердившие, выдвинутую нами гипотезу. Они были систематизированы в 2007 году в статье «Приспособительное значение механизмов ИР и монографии «Физиология сахарного диабета» [16], в которой мы рассмотрели условия избыточности действия инсулина, их частоту и тесную связь с факторами риска СД.

Рассмотрение ГИ в качестве первоначальной первопричины СД2 находит все больше сторонников [27, 28, 37]. При *сахарном диабете 2 типа* (СД2) максимальная концентрация инсулина вдвое выше, чем в нормогликемических лиц без ожирения, при прогрессировании заболевания, уровень базальной секреции инсулина продолжает расти [37]. Если у здоровых людей и больных с СД1 концентрация *иммуно-реактивного инсулина* (ИРИ) после внутривенного введения инсулина увеличивалась в 1,5-2,0 раза, атеросклерозом – в 3,5 раза по сравнению с исходным уровнем, то у больных с СД2 содержание ИРИ увеличивалось в 8-10 раз [6].

РИ обнаруживаются в клетках всех типов тканей. Связь инсулина с РИ способствует поступлению внутрь клетки не только глюкозы, но аминокислот, свободных жирных кислот и триглицеридов, нуклеотидов, ионов калия, магния, кальция, фосфатов [24]. Строение РИ, способность различных инсулинов связываться с РИ и вызывать биологические реакции, практически идентичны в клетках всех типов и всех видов. Например, число РИ для некоторых отделов ЦНС зависит от стадии развития мозга. В период интенсивного нейрогенеза у крыс отмечается высокая плотность РИ в таламусе, некоторых ядрах промежуточного мозга, однако у взрослых животных число РИ в этих отделах снижается [43]. Обеспечение секреции  $\beta$ -клеткой зависит от инсулина в той же мере, как и любых других клеток организма,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы имеют на своей клеточной мембране РИ [1]. Полагают, что в результате ГИ развивается перегрузка клеток питанием и ИР. ИР является результатом избытка энергии в клетках [44]. ИР не единственный механизм защиты. Функциональная система ограничения избыточного действия инсулина [17] включает и другие механизмы: ограничение потребления веществ и притока информации; активацию депонирования веществ в организме; компенсацию внутриклеточных сдвигов гомеостаза; повышение тканевой резистентности к инсулину; стимуляцию аутоиммунитета к инсулину; активацию контринсулярной гормональной системы; торможение секреции инсулина; изменения в геноме [15]. В настоящем обзоре мы предлагаем обсудить реакции, которые развиваются в тканях при СД и их связь с избыточным воздействием инсулина.

В механизме отрицательной обратной связи при избыточном действии инсулина принято считать главной стимуляцию действия контринсулярных гормонов катехоламинов, гормона роста, глюкагона, АКГГ, вазопрессина и ангиотензина II. Содержание глюкагона в крови больных с СД независимо от типа заболевания достоверно превышает контрольные значения [6]. Выход инсулина из  $\beta$ -клеток подавляет секрецию глюкагона и инсулина в аутокринно и паракринно [42]. Молекулярный механизм, с помощью которого инсулин подавляет секрецию гормона вызывает интерес исследователей [42]. Блокирование сигнализации инсулина вызывает экспрессию генов инсулина  $\beta$  клеток в панкреатических клетках-предшественницах, способствует развитию  $\beta$ -клеток за счет судьбы  $\alpha$ -клеток, способствует регенерации  $\beta$ -клеток и  $\alpha$ -клеток [45]. Введение инсулина снижает уровень С-пептида в крови [6].

Хроническое воздействие избытка питательных веществ снижает глюкозо-стимулированную секрецию инсулина в панкреатических  $\beta$ -клетках [30]. Это объясняется тем, что при ИР замедляется утилизация глюкозы и она продолжает стимулировать секрецию инсулина, приводя к снижению ранней секреции и увеличивая базальную. Питательные вещества, такие как глюкоза и жирные кислоты, оказывают

двойное действие на функции панкреатических  $\beta$ -клеток. При остром введении высокой концентрации глюкозы панкреатические  $\beta$ -клетки увеличивают секрецию инсулина. Кратковременное воздействие жирных кислот потенцирует глюкозо-индуцированное высвобождение инсулина. С другой стороны, длительное воздействие этих веществ приводит к нарушению секреции инсулина, повышению экзоцитоза при низких концентрациях глюкозы и отсутствию ответа при увеличении глюкозы во внеклеточной среде. Кроме того, глюкоза и жирные кислоты выступают в качестве ключевых модуляторов экспрессии генов  $\beta$ -клеток. Когда этот этап исчерпан,  $\beta$ -клетки постепенно становятся невосприимчивыми к глюкозе и это изменение сопровождается необратимой индукцией апоптотической программы [38]. Инсулин, по крайней мере частично, является посредником апоптоза панкреатических  $\beta$ -клеток в ходе СД2. Отмечено, что инсулин способен увеличить оба скола каспазы-3 белка и их активность, увеличивает апоптоз и уменьшает количество  $\beta$ -клеток. Экспериментально полученные данные позволяют предположить, что при определенных экологических условиях длительного воздействия высоких уровней инсулина может произойти повреждение панкреатических  $\beta$ -клеток [31]. Депривация инсулина уменьшает каспаз-зависимый апоптоз в культуре соматических клетках Сертоли [29]. Увеличение апоптоза  $\beta$ -клеток принято объяснять глюкозотоксичностью. Однако, в нескольких исследованиях показано, что длительное культивирование клеток в условиях низкой концентрации глюкозы индуцирует апоптоз в панкреатических  $\beta$ -клетках [40]. Ингибирование секреции инсулина диазоксидом в контрольных условиях не вызвало ни стимуляции островка, ни апоптоза  $\beta$ -клеток [40]. Пиоглитазон (препарат, повышающий чувствительность тканей к инсулину) напрямую замедляет метаболические эффекты на  $\beta$ -клетки – глюкостимулированную секрецию инсулина [34]. Объяснить этот факт можно с точки зрения избыточного в условиях повышения чувствительности на ткани повреждающего действия инсулина. Поскольку исследование проводилось на недиабетических крысах, то, по-видимому, механизм подавления секреции инсулина при его избыточном действии на клетки, следует считать физиологичным.

Ограничение потребления веществ и притока информации как направление механизмов компенсации к избыточному действию инсулина вытекало из результатов наших исследований по изучению изменения пищевого поведения крыс под влиянием ГИ [15]. Секреция инсулина в физиологических условиях является реакцией на поступление глюкозы, а уровень инсулина, особенно его внезапное повышение, насыщает клетки и эквивалентен сигналу поступления пищи в организм. Такое действие отмечено и другими исследователями [27]. Влияние гиперсекреции инсулина и в отсутствие стимулирующего воздействия глюкозы увеличивает пищевое поведение. ГИ вызывает ИР подавлением РИ как на периферии, так и в мозге, где ГИ-индуцированную ИР может проявляться как сигнал сытости [27]. Среди клинических симптомов гипогликемий, особенно скрытых, при хронической передозировке инсулина, часто выявляли неожиданную потерю интереса к происходящему, отказ от еды, отсутствие аппетита [9, 19].

Перенаправление избытка в жировую ткань, учитывая распространенность ожирения, сопутствие ГИ и ИР, активно используется организмом. Жировые клетки обладают высокой чувствительностью к инсулину, превышающей таковую у всех остальных клеток [22]. Жир работает как метаболический буфер. Это помогает объяснить результаты тех исследований, которые показали, что нет никакого улучшения метаболических показателей после хирургического удаления жира в качестве первичного очага, не происходит снижения вероятности увеличения жировой массы [33]. Наблюдения показывают, что через шесть лет после бариатрической хирургии, СД2 повторялся примерно в трети случаев [37]. Жировые клетки способны образовываться вновь из мезенхимальных стволовых клеток. Защитное значение жировой ткани неоднократно подтверждено мета-анализами рандомизированных исследований [21]. Не гипергликемия, а повышенный уровень циркулирующего инсулина необходим для накопления гликогена в бурой жировой ткани [26]. По мере прогрессирования ожирения, нарастают уровни лептина и инсулина; гиперлептинемия и лептинорезистентность при высокой степени ожирения сопровождается ГИ и ИР [12]. *A.A. Peiris* и соавт. [10] показали, что абдоминальное ожирение у женщин связано с повышенной продукцией инсулина поджелудочной железой и понижением печеночного клиренса инсулина. При ожирении у женщин исходный уровень инсулина, уровень глюкозы и инсулина через час после нагрузки глюкозой был выше, чем в группе сравнения [20]. Носители мутации *PTEN* были более тучными (ИМТ 32 против 26), выраженное повышение чувствительности к инсулину происходило у них в тесной связи с развитием ожирения [35].

Внутриклеточным способом преодолеть избыточное поступление веществ в клетку является синтез гликогена, который при диабете столь активен, что имеет характер гликогенной инфильтрации. Отложение гликогена в жировой ткани, делает её бежевой [41]. Для синтеза гликогена необходимы ряд ферментов, в том числе гликогенсинтаза, катализирующая конденсацию мономеров глюкозы для образования гликогена. Ингибирующим синтез гликогена и активацию гликогенолиза действием обладает *киназа-3 гликогенсинтаз (GSK-3)*, которая принимает участие в ограничении поступления глюкозы в клетку, ингибируя необходимые для трансдукции сигнала инсулина белки *IRS* и кинезины, обеспечивающие перемещение транспортера глюкозы *GLUT4* на мембрану клетки [8]. *GSK-3* присутствует во всех клетках эукариот, наиболее высокий уровень экспрессии *GSK-3*, особенно её  $\beta$ -формы, обнаруживается в мозге.

Благодаря участию в регуляции энергетического баланса клетки, *GSK-3* регулирует такие важнейшие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, внутриклеточный транспорт и клеточная гибель. *GSK-3* участвует во множестве сигнальных путей, опосредующих целый ряд расстройств: болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, СД2, рак простаты, недифференцированный лейкоз, биполярные расстройства, униполярную депрессию, воспалительные процессы, гипертрофию сердца и др. Инсулин инактивирует *GSK-3 $\beta$* , но при СД2 фермент активируется. Полагаем, что такая цепочка рассуждений позволяет сделать вывод, что активация *GSK-3* при СД2 может быть защитной в ответ на вызванный повреждением дефицит энергии. В таком случае попытки фармакологически блокировать *GSK-3* вызовут негативный эффект. Анализу неудач фармакотерапии СД2 планируем посвятить отдельный обзор.

Механизмы ИР молодых клеток изучены мало. *Pojlak-Blazi M. et al.* (1992) экспериментально показали возрастные различия в регуляции эффектов инсулина. Рецепторы к инсулину у новорожденных крыс имеют большее сродство к гормону, они обнаруживаются в больших количествах, обладают низкой способностью к десенситизации. Скорость деградации инсулина у новорожденных крыс в 3 раза ниже, чем у взрослых. ГИ более губительно влияет на молодых (летальность 46,7%), чем на старых особей (летальность 10%) [16]. Как уже было сказано, одним из механизмов защиты является перенаправление питательных веществ в жировую ткань, что объясняет рост ожирения среди детей. Обнаружены патогенетические варианты дисфункции эндотелия при ожирении у подростков. Выход в ишемию и гипертензию или в накопление жира зависит от первичного типа реактивности организма, определяемого наследственной предрасположенностью [18]. Повышение глюкозы, инсулина и ИР в тесте *HOMA-IR* в детстве создают неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистого риска в юношеском возрасте [43]. В условиях ГИ инсулин способен связывать и активировать рецепторы *инсулиноподобного фактора роста 1 типа* (ИФР-1), имеющие почти 80% гомологичность с РИ и обладающие более сильной митогенной и трансформирующей активностью [5]. Обнаружено парадоксальное соотношение мембранных и внутриклеточных комплексов. Если на мембране гепатоцитов связь ИФР-1 с его рецептором была в два раза меньшей чем связь инсулина с рецептором, то внутри клетки она была почти в два раза больше, т. е. при равном уровне рецепторного связывания ИФР-1 и инсулина на мембране, превышение доли связывания с ИФР-1 внутри клетки являлась четырёхкратной [11]. Из сказанного можно сделать вывод о приспособительном значении при СД2 ускорения дифференцировки клеток с закреплением механизмов ИР.

При СД обнаруживается накопление стареющих клеток [36]. Клеточное старение – важнейший механизм, с помощью которого нейтрализуются потенциально опухолевые клетки, клеточное старение является необходимым для здоровья организма [36]. Отдельные теломеры способны ограничить пролиферативный потенциал клеток [2]. Теломеры действуют как «сторожа» клеток и при повреждении генома удаляют «опасные» клетки из пула пролиферирующих клеток. Признается, что существует репликативный мозаицизм клеток. Гетерогенность репликативного старения – один из существенных моментов этого феномена, значительная часть клеток перестает делиться уже после нескольких удвоений, тогда как другая продолжает делиться даже после прохождения предела для популяции в целом. Вместе с тем, накопление стареющих клеток может способствовать инфекционным осложнениям СД и препятствовать восстановлению тканей при диабетических повреждениях кожи [36]. Не обнаружено тесной связи между длиной теломер и временем обновления тканей. Так, в быстро обновляющихся тканях, например в слизистом эпителии желудочно-кишечного тракта, величина укорочения теломер на одно клеточное деление меньше, чем, например, в медленно обновляющемся эпителии печени или почек. Полагают, что длина теломер является скорее индивидуальной характеристикой [2]. Полагаем, что истощение и/или торможение, снижение активности теломеразы при СД [7] также имеет приспособительное значение.

Лица, страдающие СД2, в большей степени предрасположены к развитию ряда *злокачественных новообразований* [3]: рак печени, рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки [32]. Встречаются сообщения об опухолях и другой локализации: рак молочной железы, яичника, почки, бронхокарцинома, рак предстательной железы. При СД1 преобладают рак шейки матки и желудка [46]. Продолжительная инсулинотерапия СД в большей степени предрасполагает к развитию опухолей, чем применение метформина [25]. Эпидемиологические доказательства связи между СД2, ожирением и онкологическими заболеваниями вызвали повышенный интерес к тому, что некоторые сахароснижающие препараты могут повышать восприимчивость к раку [35]. При СД2 и онкологических заболеваниях обнаруживаются повышение инсулина и ИФР-1, характеризующими состояние ИР. Многие раковые клетки несут на себе большое количество РИ, в основном их А-изоформ, активация которых сопровождается преимущественной стимуляцией митогенных эффектов [5]. Связываясь с гиперэкспрессированным РИ-А, инсулин, таким образом, также может способствовать канцерогенезу [5]. При злокачественном перерождении клетка приобретает новые свойства и рецепторы, характерные для ранних стадий эмбриогенеза. К ним относится РИ-А, взаимодействующие как с инсулином, так и с ИФР-2, что обуславливает резистентность клеток к апоптозу [23]. Отложение гликогена обнаруживается в опухолях, отличающихся незрелостью или эмбриональным типом. Тератомы, рабдомиомы, гипернефроидные опухоли и хорион-

эпителиомы содержат гликоген в 100%, саркомы – в 57%, раки – в 44%; фибромы, остеомы, ангиомы и глиомы никогда его не обнаруживают [4].

Перечисленные факты влияния инсулина на рост опухолей позволяют задуматься над несколькими вопросами: 1) ИР есть во многих тканях и их особенно много на поверхности молодых клеток, находящихся в различных стадиях дифференцировки. 2) Следовательно, высокую чувствительность имеют постоянно делящиеся клетки – эпителиальные, эндотелиальные, рыхлой и плотной соединительной ткани, и происходящие из мезенхимальных клеток адипоциты, клетки крови и др. 3) Такие клетки не способны развивать ИР в силу своей незрелости и необходимости роста и дифференцировки, которую осуществляет инсулин и ИФР-1. 4) Избыточный инсулин способен связываться с такими клетками, поскольку они обладают высокой чувствительностью к нему. В таком случае он потенцирует их размножение. Таким образом, судьба молодых клеток может быть различной и определяться степенью напряженности функционирования ткани. Связь с рецепторами недифференцированных клеток вызвана их высокой чувствительностью и низкой способностью к ИР, т. е. срабатывает механизм перенаправления питания такой же, как при ожирении. Молодые клетки функционально активных органов гибнут, какие-то клетки ускоряют дифференцировку, а менее активные периферические, находящиеся в гипоксических условиях, могут стать раковыми. Полагаем, что рост опухолей при интенсивном лечении сахарного диабета связан с избыточным действием инсулина.

### Литература

1.  $\beta$ -клетка: секреция инсулина в норме и патологии. Москва, 2009. 156 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: «Наука» РАН, 2003. 468 с.
3. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Цырлина Е.В., Бояркина М.П., Семенова Н.В., Мерабишвили В.М., Улыбина Ю.М., Братчиков Е.В. Сахарный диабет у онкологических больных: Как это влияет на их лечение и его результаты? // X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса 21-23 ноября 2006 года. Москва, 2006. С. 32–35.
4. Большая медицинская энциклопедия. Гипотиреоз – Дегенерация. 3-е изд. Под ред. Петровского Б.В. М.: Советская энциклопедия, 1976. Т. 6. 609 с.
5. Дедов И.И., Бутрова С.А., Берковская М.А. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. 2011. №1. С. 40–48.
6. Дрыгин А.Н., Шустов С.Б., Пастушенков В.Л. Состояние нейрогормональной регуляции и метаболизма у больных с сахарным диабетом и атеросклерозом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. №3. С. 48–53
7. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы) // Профилактическая медицина. 2014. №2. С. 35–41.
8. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 $\beta$  в патогенезе психических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. №6. С. 93–100.
9. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. Издание 1-е. М.: Медицина, 1990. 272 с.
10. Киктева Р.Н., Петеркова В.А. Особенности секреции инсулина и динамика антропометрических показателей при различных типах ожирения // Сахарный диабет. 2003. Т.6, №4. С. 18–21.
11. Кольчев А.П., Терновская Е.Е. Различия динамики интернализации рецепторов инсулина и инсулиноподобного роста I (ИРФ-I) рецепторов в изолированных гепатоцитах крысы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2013. Т. 49, № 6. С. 433–442.
12. Кочергина И.И., Долгополая И.В. Исследование лептина и инсулина при ожирении // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. Москва, 2015. С. 237.
13. Макишева Р.Т., Абилкасимов А.А. Сахарный диабет – болезнь адаптации к гиперинсулинизму // International journal on immunoreabilitotin. 1997. №4. С. 390.
14. Макишева Р.Т. Инсулин и клеточная смерть // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №2. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf> (дата обращения 17.04.15). DOI:10.12737/10812.
15. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации : Автореферат диссертации канд. мед. наук. Москва, 1997.
16. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Монография. Астана: издательство: Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 2007. С. 128.

17. Макишева Р.Т. Формирование защитно-приспособительных систем при гиперинсулинемии // Материалы 1-й международной конференции «Валеологические аспекты профилактики и лечения болезни». Астана, 1998. С. 270–271.
18. Маскова Г.С., Черная Н.Л., Дадаева О.Б. Патогенетические варианты развития дисфункции эндотелия сосудов у подростков с ожирением // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf> (дата обращения 18.11.2015). DOI:12737/14921
19. Олейник Д.С., Макишева Р.Т. Выявление жалоб скрытых гипогликемий у больных сахарным диабетом // Электронный сборник статей по материалам XXXVI студенческой международной научно-практической конференции (электронный ресурс). 2015. №10 (35). URL: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
20. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П., Астраханцева Э.Л., Ануфриенко Е.В. Влияние типа ожирения у женщин на уровни глюкозы и инсулина в крови в динамике перорального теста на толерантность к глюкозе // 2011. №9(2). С. 279–282.
21. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. №S1. С.75–86.
22. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.Н. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров, 1999. 640 с.
23. Смирнова О.М., Иванникова Е.В. Терапия сахарного диабета и риск канцерогенеза // Проблемы эндокринологии. 2012. №2. С. 52–57.
24. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия. Перевод с немецкого. М.: Медицина, 1988. 416 с.
25. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 254–258.
26. Carmean C.M., Bobe A.M., Yu J.C., Volden P.A., Brady M.J. Refeeding-induced brown adipose tissue glycogen hyper-accumulation in mice is mediated by insulin and catecholamines // *PLoS One*. 2013. №8(7). e67807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067807.
27. Corkey B.E. Diabetes: have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? // *Diabetes Care*. 2012. №35(12). P. 2432–2437. DOI: 10.2337/dc12-0825.
28. Corkey B.E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011 // *Diabetes*. 2012. №61(1). P. 4–13. DOI: 10.2337/db11-1483.
29. Dias T.R., Rato L., Martins A.D., Simões V.L., Jesus T.T., Alves M.G., Oliveira P.F. Insulin deprivation decreases caspase-dependent apoptotic signaling in cultured rat sertoli cells // *ISRN Urol*. 2013. P. 970370. DOI: 10.1155/2013/970370.
30. Erion K.A., Berdan C.A., Burritt N.E., Corkey B.E., Deeney J.T. Chronic Exposure to Excess Nutrients Left-shifts the Concentration Dependence of Glucose-stimulated Insulin Secretion in Pancreatic  $\beta$ -Cells // *J Biol Chem*. 2015. №290(26). P. 16191–16201. DOI: 10.1074/jbc.M114.620351.
31. Guillena C., Bartoloméa A., Nevadoa C., Benito M. Biphasic effect of insulin on beta cell apoptosis depending on glucose deprivation // *FEBS Lett*. 2008. №582(28). P. 3855–3860.
32. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H., Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes Care*. 2003. Vol.26. P. 1008–1015.
33. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease / Klein S., Fontana L., Young V.L. [et al.] // *N Engl J Med*. 2004. №350. P. 2549–2557
34. Lamontagne J., Jalbert-Arsenault E., Pepin E., Peyot M.L., Ruderman N.B., Nolan C.J., Joly E., Madiraju S.R., Poirout V., Prentki M. Pioglitazone acutely reduces energy metabolism and insulin secretion in rats // *Diabetes*. 2013. №62(6). P. 2122–2129. DOI: 10.2337/db12-0428.
35. Pal A., Barber T.M., Van de Bunt M., Rudge S.A., Zhang Q., Lachlan K.L., Cooper N.S., Linden H., Levy J.C., Wakelam M.J., Walker L., Karpe F., Gloyn A.L. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity // *N Engl J Med*. 2012. №367(11). P. 1002–1011.
36. Palmer A.K., Tchkonja T., LeBrasseur N.K., Chini E.N., Xu M., Kirkland J.L. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity // *Diabetes*. 2015. №64(7). P. 2289–2298. DOI: 10.2337/db14-1820.
37. Pories W.J., Dohm G.L. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence // *Diabetes Care*. 2012. №35(12). P. 2438–2442. DOI: 10.2337/dc12-0684.
38. Roche E., Maestre I., Martín F., Fuentes E., Casero J., Reig J.A., Soria B. Nutrient toxicity in pancreatic beta-cell dysfunction // *J Physiol Biochem*. 2000. №56(2). P. 119–128.
39. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G., Woods S.C., Porte D.Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance // *Endocr. Rev*. 1992. Vol. 13, №3. P. 387–414.
40. Van de Casteele M., Kefas B.A., Cai Y., Heimberg H., Scott D.K., Henquin J.C., Pipeleers D., Jonas J.C. Prolonged culture in low glucose induces apoptosis of rat pancreatic beta-cells through induction of c-myc // *Biochem Biophys Res Commun*. 2003. №312(4). P. 937–944.

41. Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human // *Cell*. 2012. №150(2). P. 366–376.
42. Xu S., Kim J.H., Hwang K.H., Das R., Quan X., Nguyen T.T., Kim S.J., Cha S.K., Park K.S. Auto-crine insulin increases plasma membrane KATP channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. PII: S0006-291X(15)30898-6.
43. Yajnik C.S., Katre P.A., Joshi S.M., Kumaran K., Bhat D.S., Lubree H.G., Memane N., Kinare A.S., Pandit A.N., Bhawe S.A., Bavdekar A., Fall C.H. Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study // *Diabetologia*. 2015. №58(7). P. 1626–1636. DOI: 10.1007/s00125-015-3602-z.
44. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity // *Front Med*. 2013. №7(1). P. 14–24. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6.
45. Ye L., Robertson M.A., Mastracci T.L., Anderson R.M. An insulin signaling feedback loop regulates pancreas progenitor cell differentiation during islet development and regeneration // *Dev Biol*. 2015. PII: S0012-1606(15)30328-6.
46. Zendejdel K., Nyren O., Ostenson C.G. Adami H.O., Ekblom A., Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden // *J. Natl. Cancer Inst*. 2003. Vol. 95. P. 1797–1800.

### References

1. β-клетка: секретсија инсулина в норме и патологији. Moscow; 2009. Russian.
2. Anisimov V.N. Молекулярне и физиологичке механизми старенија. Санкт-Петербург: «Наука» РАН; 2003. Russian.
3. Bershteyn L.M., Vasil'ev D.A., Tsyrlina E.V., Boyarkina M.P., Semenova N.V., Merabishvili V.M., Ulybina Y.M., Bratchikov E.V. Sakharnyy diabet u onkologicheskikh bol'nykh: Kak eto vliyaet na ikh lechenie i ego rezul'taty? X Rossiyskiy onkologicheskii kongress: materialy kongressa; 2006 Nov 21-23; Moscow. Russian.
4. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. Gipotireoz – Degeneratsiya. 3-e izd. Pod red. Petrovskogo B.V. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1976. V.6. Russian.
5. Dedov I.I., Butrova S.A., Berkovskaya M.A. Potentsial'nye vozmozhnosti metformina v profilaktike i lechenii onkologicheskikh zabolevaniy u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Ozhirenie i metabolizm. 2011;1:40-8. Russian.
6. Drygin A.N., Shustov S.B., Pastushenkov V.L. Sostoyanie neyrogormonal'noy regulyatsii i metabolizma u bol'nykh s sakharnym diabetom i aterosklerozom. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2010;3:48-53. Russian.
7. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Shestakova M.V. Rol' insulinorezistentnosti v protsessakh sosudistogo stareniya (obzor literatury). Profilakticheskaya meditsina. 2014;2:35-41. Russian.
8. Ivanova S.A., Losenkov I.S., Bokhan N.A. Rol' kinazy glikogensintazy-3β v patogeneze psikhicheskikh rasstroystv. Zhurnal nevrologii i psixiatrii. 2014;6:93-100. Russian.
9. Kasatkina E.P. Sakharnyy diabet u detey. Izdanie 1-e. Moscow: Meditsina, 1990. Russian.
10. Kikteva R.N., Peterkova V.A. Osobennosti sekretsii insulina i dinamika antropometricheskikh pokazateley pri razlichnykh tipakh ozhireniya. Sakharnyy diabet. 2003;6(4):18-21. Russian.
11. Kolychev A.P., Ternovskaya E.E. Razlichiya dinamiki internalizatsii retseptorov insulina i insulinopodobnogo rosta I (IRF-I) retseptorov v izolirovannykh gepatotsitakh krys. Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii. 2013;49(6):433-42. Russian.
12. Kochergina I.I., Dolgopolaya I.V. Issledovanie leptina i insulina pri ozhireнии. Sbornik tezisov VII Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa. Moscow; 2015:237. Russian.
13. Makisheva R.T., Abilkasimov A.A. Sakharnyy diabet – bolezni' adaptatsii k giperinsulinizmu. International journal on immunoreabilitot. 1997;4:390. Russian.
14. Makisheva R.T. Insulin i kletchnaya smert'. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Apr 17];2:[about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5122.pdf>. DOI:10.12737/10812.
15. Makisheva R.T. Prispособitel'noe povedenie belykh krys s ekzogennoy giperinsulinemiyey na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1997. Russian.
16. Makisheva R.T. Fiziologiya sakharnogo diabeta. Monografiya. Astana: Evraziyskiy natsional'nyy universitet im. L.N. Gumileva; 2007. Russian.
17. Makisheva R.T. Formirovanie zashchitno-prispособitel'nykh sistem pri giperinsulinemii. Materialy 1-y mezhdunarodnoy konferentsii «Valeologicheskie aspekty profilaktiki i lecheniya bolezni». Astana;1998:270-1. Russian.

18. Maskova GS, Chernaya NL, Dadaeva OB. Patogeneticheskie varianty razvitiya disfunktsii endoteliya sosudov u podrostkov s ozhireniem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Nov 18];4:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5216.pdf>. DOI:12737/14921.
19. Oleynik DS, Makisheva RT. Vyyavlenie zhalob skrytykh gipoglikemiy u bol'nykh sakharnym diabetom. Elektronnyy sbornik statey po materialam XXXVI studencheskoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Elektronnyy resurs). 2015 [cited 2015 Dec];10(35):[about 191 p.]. Russian. Available from: [http://www.sibac.info/archive/nature/10\(35\).pdf](http://www.sibac.info/archive/nature/10(35).pdf).
20. Pinkhasov BB, Selyatitskaya VG, Shorin YP, Astrakhantseva EL, Anufrienko EV. Vliyanie tipa ozhireniya u zhenshchin na urovni glyukozy i insulina v krovi v dinamke peroral'nogo testa na tolerantnost' k glyukoze. 2011;9(2):279-82. Russian.
21. Romantsova TI, Ostrovskaya EV. Metabolicheski zdorovoe ozhirenie: definitsii, protektivnye faktory, klinicheskaya znachimost'. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2015;S1:75-86. Russian.
22. Sergeev PV, Shimanovskiy NL, Petrov VN. Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Volgograd: Sem' vetrov, 1999. Russian.
23. Smirnova OM, Ivannikova EV. Terapiya sakharnogo diabeta i risk kantserogeneza. Problemy endokrinologii. 2012;2:52-7. Russian.
24. Shambakh K, Knappe G, Karol V. Gormonoterapiya. Perevod s nemetskogo. Moscow: Meditsina, 1988. Russian.
25. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care. 2006;29:254-8.
26. Carmean CM, Bobe AM, Yu JC, Volden PA, Brady MJ. Refeeding-induced brown adipose tissue glycogen hyper-accumulation in mice is mediated by insulin and catecholamines. PLoS One. 2013;8(7):e67807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067807.
27. Corkey BE. Diabetes: have we got it all wrong? Insulin hypersecretion and food additives: cause of obesity and diabetes? Diabetes Care. 2012;35(12):2432-7. DOI: 10.2337/dc12-0825.
28. Corkey BE. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011 Diabetes. 2012;61(1):4-13. DOI: 10.2337/db11-1483.
29. Dias TR, Rato L, Martins AD, Simões VL, Jesus TT, Alves MG, Oliveira PF. Insulin deprivation decreases caspase-dependent apoptotic signaling in cultured rat sertoli cells. ISRN Urol. 2013;970370. DOI: 10.1155/2013/970370.
30. Erion KA, Berdan CA, Burritt NE, Corkey BE, Deeney JT. Chronic Exposure to Excess Nutrients Left-shifts the Concentration Dependence of Glucose-stimulated Insulin Secretion in Pancreatic  $\beta$ -Cells. J Biol Chem. 2015;290(26):16191-201. DOI: 10.1074/jbc.M114.620351.
31. Guillena C, Bartoloméa A, Nevadoa C, Benito M. Biphasic effect of insulin on beta cell apoptosis depending on glucose deprivation, FEBS Lett. 2008;582(28):3855-60.
32. Janket SJ, Manson JE, Sesso H, Buring JE, Liu S. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2003;26:1008-15.
33. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004;350:2549-57
34. Lamontagne J, Jalbert-Arsenault E, Pepin E, Peyot ML, Ruderman NB, Nolan CJ, Joly E, Madiraju SR, Poirier V, Prentki M. Pioglitazone acutely reduces energy metabolism and insulin secretion in rats. Diabetes. 2013;62(6):2122-9. DOI: 10.2337/db12-0428.
35. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, Cooper NS, Linden H, Levy JC, Wakelam MJ, Walker L, Karpe F, Gloyn AL. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. N Engl J Med. 2012;367(11):1002-11.
36. Palmer AK, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Chini EN, Xu M, Kirkland JL. Cellular Senescence in Type 2 Diabetes: A Therapeutic Opportunity. Diabetes. 2015;64(7):2289-98. DOI: 10.2337/db14-1820.
37. Pories WJ, Dohm GL. Diabetes: Have We Got It All Wrong? Hyperinsulinism as the culprit: surgery provides the evidence. Diabetes Care. 2012;35(12):2438-42. DOI: 10.2337/dc12-0684.
38. Roche E, Maestre I, Martín F, Fuentes E, Casero J, Reig JA, Soria B. Nutrient toxicity in pancreatic beta-cell dysfunction. J Physiol Biochem. 2000;56(2):119-28.
39. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte DJr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. Endocr. Rev. 1992;13(3):387-414.
40. Van de Casteele M, Kefas BA, Cai Y, Heimberg H, Scott DK, Henquin JC, Pipeleers D, Jonas JC. Prolonged culture in low glucose induces apoptosis of rat pancreatic beta-cells through induction of c-myc. Biochem Biophys Res Commun. 2003;312(4):937-44.
41. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell. 2012;150(2):366-76.



42. Xu S, Kim JH, Hwang KH, Das R, Quan X, Nguyen TT, Kim SJ, Cha SK, Park KS. Auto-crine insulin increases plasma membrane KATP channel via PI3K-VAMP2 pathway in MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;PII: S0006-291X(15)30898-6.

43. Yajnik CS, Katre PA, Joshi SM, Kumaran K, Bhat DS, Lubree HG, Memane N, Kinare AS, Pandit AN, Bhave SA, Bavdekar A, Fall CH. Higher glucose, insulin and insulin resistance (HOMA-IR) in childhood predict adverse cardiovascular risk in early adulthood: the Pune Children's Study. *Diabetologia.* 2015;58(7):1626-36. DOI: 10.1007/s00125-015-3602-z.

44. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14-24. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6.

45. Ye L, Robertson MA, Mastracci TL, Anderson RM. An insulin signaling feedback loop regulates pancreas progenitor cell differentiation during islet development and regeneration. *Dev Biol.* 2015;PII: S0012-1606(15)30328-6.

46. Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003;95:1797-800.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf> (дата обращения: 01.03.2016). DOI: 10.12737/18569.

ИЗУЧЕНИЕ МНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ  
МЕДИЦИНСКОЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ НА ПРИМЕРЕ  
ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.В. КАВЕРИНА, А.В. ФОМИНА

*Российский Университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, г. Москва, 117198*

**Аннотация.** В структуре общей заболеваемости болезни кожи и подкожной клетчатки составляют 3,8%. Тульская область входит в пятерку лидеров по заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Центральном Федеральном Округе. В рамках исследования организации медицинской и лекарственной помощи больным с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки было проведено исследование мнения фармацевтических работников с целью дать экспертную оценку сложившейся ситуации. В Тульской области было опрошено 40 провизоров и фармацевтов, работающих в различных аптечных учреждениях и имеющий непосредственный контакт с посетителями аптеки. В ходе опроса было уточнено, что хронические заболевания кожи рассматриваются на примере псориаза, экземы и атопического дерматита. Для этих заболеваний характерно длительное течение, с периодами обострения и ремиссии. Хронические болезни кожи и подкожной клетчатки значительно снижают качество жизни пациентов и сопровождаются длительным приемом лекарственных препаратов. Люди с данными заболеваниями являются частыми посетителями аптек, поэтому актуальным является изучение мнения специалистов с фармацевтическим образованием об организации оказания лекарственной и медицинской помощи больным атопическим дерматитом, псориазом и экземой.

**Ключевые слова:** хронические дерматозы, псориаз, экзема, атопический дерматит, Тульская область, лечение хронических кожных заболеваний.

STUDY OF PHARMACISTS' OPINIONS ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL AND  
PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC SKIN DISEASES AND  
SUBCUTANEOUS TISSUE ON THE EXAMPLE OF THE TULA REGION

E.V. KAVERINA, A.V. FOMINA

*Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198*

**Abstract.** Diseases of the skin and subcutaneous tissue account for 3.8% in the structure of total morbidity. Tula region is among the five leaders in the diseases of skin and subcutaneous tissue in the Central Federal District. This study was examined a medical and pharmaceutical care to patients with chronic diseases of the skin and subcutaneous tissue. Pharmacists give expert assessment of the situation. In the Tula region 40 pharmacists and pharmacy staff were interviewed because they have direct contact with pharmacy visitors. Chronic skin disease was examined on the example of psoriasis, eczema and atopic dermatitis. These diseases are characterized by a prolonged course, with periods of recurrence and remission. Chronic diseases of the skin and subcutaneous tissue significantly reduce the quality of life of patients and are accompanied by long-term medication. Patients with these diseases are frequent visitors to pharmacies, so it is important to study the opinions of specialists with pharmaceutical education on the organization of medical and pharmaceutical care for patients with atopic dermatitis, psoriasis, and eczema.

**Key words:** chronic dermatosis, psoriasis, eczema, atopic dermatitis, Tula region, treatment of chronic skin diseases.

В структуре общей заболеваемости болезни кожи и подкожной клетчатки составляют 3,8%. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки составила в Российской Федерации в 2013 году составила 6145,0 на 100 000 населения [1].

Количество больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки в Тульской области в 2013 г. составило 1,1% от всех больных болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации и 4,4% от всех больных в Центральном Федеральном Округе. Однако, несмотря на это Тульская область занимает 3 место (из 18 возможных) по общей заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в ЦФО (7519,3 на 100 00 населения) и 17 место по РФ (из 83 возможных), что выше, чем средний показатель по РФ (6145,7 на 100 000 населения) и ЦФО (5470,4 на 100 000 населения). Общая заболеваемость болезнями

ми кожи и подкожной клетчатки в 2013 году в Тульской области выросла на 5,6% по сравнению с 2012 годом [1].

Одними из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи являются псориаз, экзема и атопический дерматит [2, 3]. Эти заболевания значительно влияют на качество жизни пациентов.

**Цель исследования** - изучение медицинской и лекарственной помощи больным с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, используя метод экспертной оценки специалистов с фармацевтическим образованием.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования послужили данные опросов специалистов с высшим и фармацевтическим образованием, непосредственно контактирующие посетителями аптек. Просьба дать экспертную оценку сложившейся ситуации было предложено 40 фармацевтам и провизорам.

**Результаты и их обсуждение.** В рамках исследования организации медицинской и лекарственной помощи больным с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки было проведено исследование мнения фармацевтических работников с целью дать экспертную оценку сложившейся ситуации. В Тульской области было опрошено 40 провизоров и фармацевтов, работающих в различных аптечных учреждениях и имеющих непосредственный контакт с посетителями аптеки. В ходе опроса было уточнено, что хронические заболевания кожи рассматриваются на примере псориаза, экземы и атопического дерматита.

У всех провизоров и фармацевтов работа связана с обслуживанием посетителей аптеки, а у 30% также с формированием ассортимента лекарственных средств, у 37,5% с выполнением административно-управленческих функций. Все аптеки частные и сетевые. Все фармацевты женщины от 22 до 60 лет (средний возраст 36,5), имеющие высшее (27,5%), незаконченное высшее (5%) или среднее фармацевтическое образование (67,5%), не имеющие ученой степени. Стаж работы по специальности – от 1 до 42 лет, в среднем 15,8 лет. 68% отмечает, что посетители обращаются к ним за препаратами для лечения хронических кожных болезней чаще, чем 1 раз в день, из них треть отмечает, что за препаратами к ним обращаются более 10 раз в день.

Провизоров и фармацевтов попросили оценить насколько часто они сталкиваются с различными ситуациями при приобретении посетителями лекарственных препаратов для лечения кожных заболеваний. Для оценки использовали 5 – бальную шкалу, где 1 – никогда, 2 – редко, 3 – периодически, 4 – часто, а 5 – очень часто. Респонденты отметили, что посетители аптек редко приходят с рецептом врача (2,0 по шкале). Гораздо чаще встречается ситуация, когда пациенты приходят с написанными на бумаге, а не на рецепте назначениями врача (4,1 по шкале). Периодически работники аптек сталкиваются с ситуацией, когда посетители просят продать рецептурные препараты без рецепта врача (3,3 по шкале). Посетители также приобретают препараты, основываясь на собственном мнении или мнении родственников (3,3 по шкале) и по рекомендации работника аптеки (3,9 по шкале). В связи с этим является очень важным хорошая подготовка работников аптеки по знанию ассортимента и действию лекарственных средств.

Работникам аптеки было предложено оценить насколько часто они рекомендуют препараты разных групп лицам, страдающим хроническими заболеваниями кожи. В терапии хронических кожных заболеваний наиболее часто используются гормональные наружные препараты, антигистаминные средства, а также комбинированные мази и кремы, содержащие помимо гормонального компонента антибактериальное и противогрибковое средства. Также с разной частотой используются противовоспалительные, противогрибковые препараты, антибиотики, витамины, иммуномодуляторы и иммуностимуляторы, фитопрепараты, препараты, нормализующие деятельность пищеварительной системы и энтеросорбенты. Частота назначения/рекомендации оценивалась по 5-бальной шкале, где 1 – никогда, 2 – редко, 3 – периодически, 4 – часто и 5 – постоянно. Работники аптек чаще всего рекомендуют комбинированные лекарственные средства, антигистаминные препараты и препараты, нормализующие деятельность желудочно-кишечного тракта (рис.1).

При ответе на вопросы провизоры и фармацевты руководствовались личным опытом (65%), знаниями, полученными при обучении в вузе/колледже (70%) и на курсах повышения квалификации (57,5%), при чтении специализированной литературы (60%), а также советами коллег (17,5%), отзывами покупателей (15%) и политикой аптеки (30%).



Рис. 1. Частота рекомендации работниками аптек различных групп лекарственных препаратов для лечения хронических кожных заболеваний

Наиболее популярным каналом коммуникации для получения новых сведений о лекарственных средствах являются курсы повышения квалификации, семинары, тренинги, информация из специализированных изданий, а также сеть интернет (рис. 2).

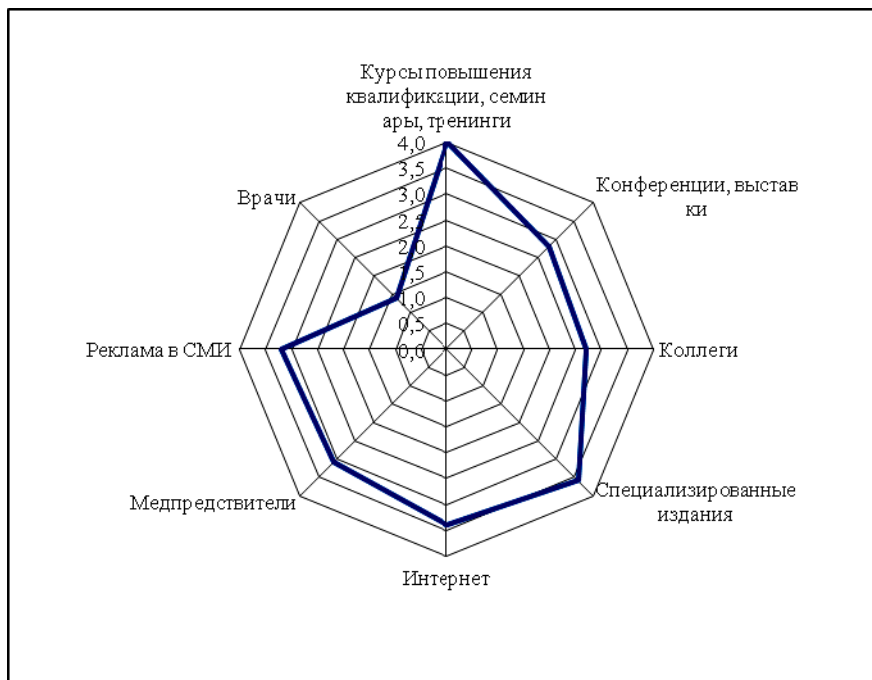


Рис. 2. Наиболее популярные каналы коммуникации для получения новых сведений о ЛС

Все респонденты отметили, что имеют постоянный доступ к сети интернет. При этом дома имеют доступ 85% респондентов, на рабочем месте 65%, с мобильных устройств – 42,5%. В основном в сети интернет работники аптек ищут информацию о применении лекарственных средств (77,5%), составе (70%) и новинках фармацевтического рынка (67,5%).

Провизорам и фармацевтам было предложено оценить, как часто им требуется информация о различных характеристиках лекарственных средств. Для этого была введена шкала, где 1 – никогда не требуется, 5 – постоянно необходима информация (рис. 3).

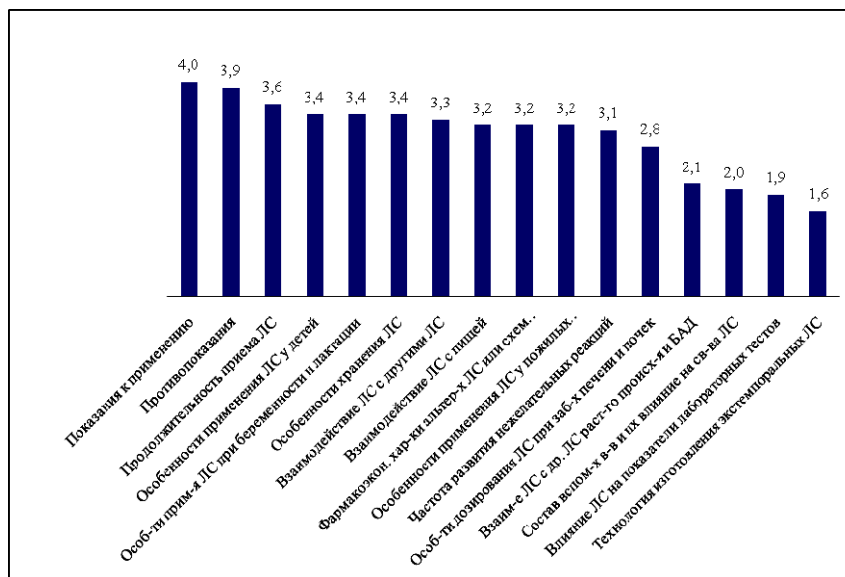


Рис. 3. Востребованность информации о различных характеристиках ЛС у провизоров и фармацевтов

На чтение специализированной литературы лишь 2,5% провизорам и фармацевтам удается уделять 8-10 часов в неделю и 5% – более 10 часов. В основном 47,5% респондентов уделяют чтению профессиональной литературы до 2 часов в неделю, 40% – 2-4 часа и 5% 5-7 часов в неделю.

Основной трудностью при получении профессиональной информации работники аптек считают недостаток времени (85%). Лишь 17,5% провизоров и фармацевтов используют зарубежные сайты для поиска профессиональной информации.

**Выводы:**

1. Посетители аптек часто обращаются к работникам аптек для рекомендации препарата для лечения хронического кожного заболевания. В связи с этим важным является хорошая информированность работников аптеки о составе, свойствах и применении лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний кожи и подкожной клетчатки.

2. Наиболее часто фармацевты и провизоры рекомендуют для лечения хронических болезней кожи и подкожной клетчатки комбинированные лекарственные препараты для наружного применения, антигистаминные препараты и препараты для коррекции деятельности желудочно-кишечного тракта.

**Литература**

1. Заболеваемость всего населения России в 2013 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации // Министерство здравоохранения РФ Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Статистические материалы, 2014.
2. Клиническая дерматовенерология, руководство для врачей: в 2 т. / Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. [и др.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 928 с.
3. Зилов В.Г., Куценко Г.И., Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Виссарионов В.А., Григорьев Ю.И., Морозов В.Н., Сапожников В.Г., Федорова В.Н., Веневцева Ю.Л., Волков В.Г., Истомина Л.Б., Кидалов В.Н., Мельников А.Х., Беляева Е.А., Григорьев И.Ю., Захарова Т.В., Киркина Н.Ю., Маленко И.В., Руднева Н.С., Сороцкая В.Н., Столяров И.А., Чуксеева Ю.В., Шишкин О.М., Якимец В.Г., Якушина Г.Н., Самсонова Г.О., Фудин А.Н., Маленко И.П. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть III. Системный анализ и управление в медицине / под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2002. 256 с.

**References**

1. Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2013 godu. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Ministerstvo zdravookhraneniya RF Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya

zdravookhraneniya FGBU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii. Statisticheskie materialy; 2014. Russian.

2. Skripkin YK, Butov YS, et al. Klinicheskaya dermatovenerologiya, rukovodstvo dlya vrachey: v 2 t. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; T.2. Russian.

3. Zilov VG, Kutsenko GI, Khadartsev AA, Fudin NA, Vissarionov VA, Grigor'ev YI, Morozov VN, Sapozhnikov VG, Fedorova VN, Venevtseva YL, Volkov VG, Istomina LB, Kidalov VN, Mel'nikov AK, Belyaeva EA, Grigor'ev IY, Zakharova TV, Kirkina NY, Malenko IV, Rudneva NS, Sorotskaya VN, Stolyarov IA, Chukseeva YV, Shishkin OM, Yakimets VG, Yakushina GN, Samsonova GO, Fudin AN, Malenko IP. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' III. Sistemnyy analiz i upravlenie v meditsine. Pod red. Khadartseva AA. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2002. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Каверина Е.В., Фомина А.В. Изучение мнения фармацевтических работников об организации медицинской и лекарственной помощи больным с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки на примере Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-15.pdf> (дата обращения: 02.03.2016). DOI: 10.12737/18570.

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ И ЧЕЛЮСТЕЙ ПРИ ПОЛНОМ И НЕПОЛНОМ ВЫВИХЕ ЗУБОВ**

А.С. РЫБАЛКО\*, А.А. ОРЛОВ\*\*, А.С. ГРИГОР'ЯН\*\*\*

\* ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»,

ул. Коминтерна, вл. 24, мкр-н Леонидовка, г. Мытищи, Россия, 141009

\*\* ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, Россия, 125315

\*\*\* ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, ул. Тимура Фрунзе, д. 16, г. Москва, Россия, 119991

**Аннотация.** В данной статье представлен инновационный способ лечения повреждённых костей черепа. В связи с ростом числа транспортных средств, развитием боевых спортивных секций, ухудшением криминогенной обстановки количество случаев повреждения челюстно-лицевой области возрастает. Поэтому вопросы диагностики и лечения травматических повреждений челюстно-лицевой области приобретают особую актуальность. Известно, что костная ткань способна к физиологической регенерации. Важную роль в ее самообновлении и регенерации играют остеогенные клетки предшественники. Вопрос об эстетической реабилитации и восстановлении функции зубочелюстной системы решается, как правило, спустя месяцы в клинике амбулаторной стоматологии. Эстетическая и функциональная реабилитация после травматической экстракции зубов и перелома альвеолярного отростка в позднем посттравматическом периоде приводит к атрофии костной ткани в области потери зубов. Развитие современной имплантологии и появление дентальных имплантатов, способных максимально абсорбировать на поверхности стволовые клетки, дают возможность в максимально короткий срок после травмы установить дентальный имплантат. Показано, что использование непосредственно после травмы метода немедленной имплантации в сочетании с биосовместимыми дентальными имплантатами позволяют добиться предсказуемой остеоинтеграции, снизить вероятность посттравматической атрофии костной ткани и сократить сроки и количество операций для пациента. Показана необходимость включения в протокол операции контроля местного кровообращения и диагностики воспалительного процесса на клеточном уровне.

**Ключевые слова:** травматическая экстракция зуба, немедленная имплантация, альвеолярный отросток.

**NEW APPROCHES TO AESTHETIC AND FUNCTIONAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH INJURY OF THE ALVEOLAR BONE AND JAW IN COMPLETE AND INCOMPLETE LUXATION OF THE TEETH**

A.S. RYBALKO\*, A.A. ORLOV\*\*, A.S. GRIGOR'YAN\*\*\*

\* Mytishchi City Clinical Hospital, Komintern str., 24, Mytishchi, Russia, 141009

\*\* Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Balti'skaya str., 8, Moscow, Russia, 125315

\*\*\* Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, T.Frunze str., 16, Moscow, Russia, 119991

**Abstract.** The paper presents an innovative method of treating a damaged bone of the skull. Due to the increasing number of vehicles, the development of combat sports sections, worsening crime situation, the number of cases of damage to the maxillofacial region increases. Therefore, the issues of diagnosis and treatment of traumatic lesions of the maxillofacial region are of particular relevance. It is known that bone tissue is capable of physiological regeneration. The osteogenic progenitor cells play an important role in its self-renewal and regeneration. Aesthetic rehabilitation and restoration of the function of dental system is realized, as a rule, after months in the hospital outpatient dentistry. Aesthetic and functional rehabilitation after traumatic extraction of teeth and alveolar ridge fracture in the late posttraumatic period leads to atrophy of bone tissue in the area of tooth loss. The development of modern implantology and appearance of dental implants that can absorb as much as possible on the surface of stem cells, allow as soon as possible after the injury to install a dental implant. It is shown that the use of the method directly after the injury immediate implantation in combination with biocompatible dental implants can achieve predictable osteointegration, it reduces the probability of post-traumatic bone tissue atrophy, as well as the time and number of operations for the patient. There is the necessity for inclusion in the protocol control operation of local blood circulation and diagnosis of inflammation at the cellular level.

**Key words:** tooth extraction, immediate implantation, alveolar bone.

В связи с ростом числа транспортных средств, развитием боевых спортивных секций, ухудшением криминогенной обстановки количество случаев повреждения челюстно-лицевой области возрастает. Поэтому вопросы диагностики и лечения травматических повреждений челюстно-лицевой области приобретают особую актуальность [1]. Вместе с тем выдвигается вопрос о сокращении длительности стоматологического лечения и ортопедической реабилитации пациентов.

Известно, что костная ткань способна к физиологической регенерации. Важную роль в ее самообновлении и регенерации играют остеогенные клетки предшественники. Развитие современной имплантологии и появление денальных имплантатов, способных максимально абсорбировать на поверхности стволовые клетки [9], дают возможность в максимально короткий срок после травмы установить денальный имплантат, например, в альвеолу зуба после травматической экстракции без использования дополнительных костно-замещающих препаратов.

Следует отметить, что в клинической стоматологической практике вопрос о денальной имплантации у пациентов с травматической экстракцией в сочетании с повреждениями мягких тканей лица, возможно с переломами альвеолярного отростка либо альвеолярной части нижней челюсти и/или переломами лицевых костей, в большинстве случаев не рассматривается, так как на первый план выходит основная травма, наличие гематом и повреждения головного мозга. Вопрос об эстетической реабилитации и восстановлении функции зубочелюстной системы решается, как правило, спустя 1-2 месяца в клинике амбулаторной стоматологии. В этот период постановка денального имплантата оказывается невозможной. Необходимо время для формирования костной ткани – условие для осуществления денальной имплантации. Как правило, на верхней челюсти этот период составляет 6 месяцев, а на нижней – 3 месяца [7]. К этому моменту вероятным становится развитие выраженной атрофии как вертикального, так и горизонтального объема костной ткани альвеолярного отростка, что в дальнейшем приводит к необходимости применения методики «наращивания» костной ткани, в конечном итоге увеличивая время лечения до 1,5-2 лет, либо снижению эстетики реставрации (рис. 1).

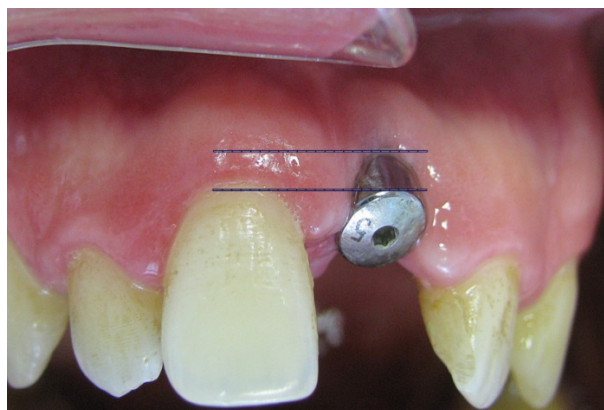


Рис 1. Атрофия альвеолярного отростка верхней челюсти по 4 классу

Широкое распространение в амбулаторной хирургической стоматологии получил метод немедленной имплантации в лунку удаленного зуба при строгом соблюдении протокола к данному методу [2, 6, 10]. В частности, обязательным условием к использованию метода является отсутствие воспалительного процесса в апикальной области удаляемых зубов, сохранность стенок (хотя бы частичная) альвеолы и мягких тканей [4, 5].

В отечественной и мировой литературе отсутствуют данные по проведению немедленной имплантации после травмы челюстно-лицевой области, что явилось основанием для проведения данной работы. Мы считаем, что тактика ведения пациентов с травматическим повреждением альвеолярного отростка, челюстей при проведении реабилитационных операций с одномоментной денальной имплантацией должна принципиально отличаться от проведения плановой денальной имплантации. Таким образом, целью настоящего исследования стало совершенствование методов диагностики и лечения больных с травматической потерей зубов, сопровождающейся повреждением мягких тканей и тканей альвеолярного отростка и челюстей с использованием денальных имплантатов.

**Материалы и методы исследования.** Обследование и лечение пациентов проводилось на базе стоматологического и травматологического отделения МБУЗ «Мытищинской городской клинической больницы», многопрофильной клиники «Академическая стоматология», а также на базе медицинского центра «ГлавУпДК при МИД России», «КДЦ МЕДСИ» на Белорусской. Лабораторные исследования имплантатов на предмет адгезии стволовых клеток к имплантатам проводилось на базе лаборатории клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ НИИОПП.



Диагностику осуществляли в момент поступления больного. Компьютерная томография (КТ) в момент поступления больного, рентгенография через 1 сут. и через 1 мес. после операции.

Хирургическое лечение состояло из трех этапов, соответственно: *первичная хирургическая обработка* (ПХО) раны с внесением фермента химотрипсин в альвеолу зуба (10 мин), ушивание слизистой оболочки верхней губы и операцию постановки дентального имплантата.

Операцию проводили под местной анестезией с использованием артикаин-содержащих местных анестетиков с содержанием эпинефрина (1:100000), а также с проведением премедикации и седацией. Продолжительность хирургического вмешательства составила 80 мин. Антибактериальная терапия включала: цефтриаксон в дозировке 1 г в сутки в течение 7 сут., метрогил – 100 мл в сутки в течение первых 3 сут. после операции, дексаметазон – 1 мл внутримышечно однократно после операции, дифлюкан – по три капсулы (150 мг) каждые 2 сут. в течение 5 сут. С целью улучшения проникновения через мембрану клетки антибиотиков был назначен вобензим в дозировке три таблетки три раза в сутки в течение 7 сут. Для защиты слизистой желудка был назначен препарат омепразол – 20 мг однократно на ночь в течение 7 сут.

На вторые сутки после операции больному для профилактики местного нарушения кровотока была назначена схема следующих препаратов: «Аспирин кардио» в суточной дозировке 100 мг, трентал (действующее вещество – пентоксифиллин) в/в 5 мл на 200 мл физиологического раствора (капельно) однократно в сутки. Данную профилактику проводили в течение первых 3 сут. Контроль местного кровотока осуществляли посредством доплеровского исследования в области подглазничной лицевой сонной артерии.

Постоперационное обезболивание включало назначение комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов для внутримышечного введения и парацетамола каждые 6 ч в течение 1 сут.

**Клинический случай.** В отделение травматологии МБУЗ «МГКБ» поступил пациент М., 36 лет., с бытовой челюстно-лицевой травмой.

При осмотре выявлено множественные ушибы мягких тканей лица, рваная рана верхней губы, нарушение целостности слизистой оболочки альвеолярного отростка в области 1.1, 1.2, неполный вывих 1.2, травматическая экстракция 1.1.

На основании жалоб пациента, клинического и рентгенологического обследования поставлен диагноз: Травматическая экстракция 1.1, неполный вывих 1.2, рваная рана слизистой оболочки верхней губы. (рис. 2, А). На компьютерной томографии картина травматической экстракции 1.1, перелом небной стенки альвеолы. Очаговых гематом головного мозга не выявлено (рис. 2, Б-Г).

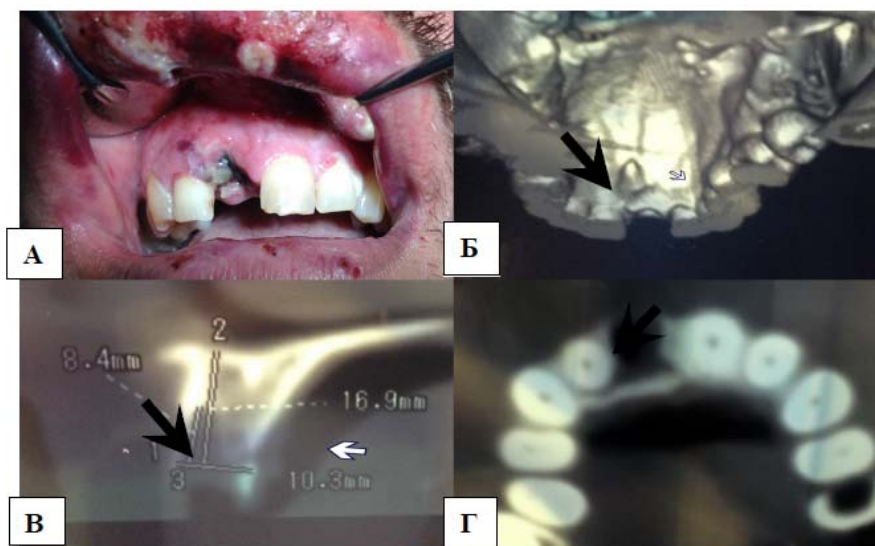


Рис.2. Данные клинического осмотра. А. Состояние лунки и мягких тканей на 1-е сутки после травмы. Б. Компьютерная томография (КТ) с картиной перелома небной стенки (3D реконструкция). В. Сагитальный срез (КТ). Г. Горизонтальный срез (КТ). Стрелками указан перелом небной стенки альвеолы

После консультации нейрохирурга, терапевта и проведения клинических исследований в объеме: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, КТ-диагностика, доплерография, больному был предложен план лечения, который включал: эндодонтическое лечение 1.2, ПХО раны, шинирование 1.2 и постановку дентального имплантата. Больной был проконсультирован, что в случае наличия гной-

но-воспалительного процесса и при обширном дефекте, требующем дополнительной пластики костной ткани, одномоментная дентальная имплантация должна быть отложена на период снятия воспаления. Согласие пациента на экспериментальную операцию было получено.

**Первый этап операции:** репозиция 1.2, эндодонтическое лечение с пломбированием канала гуттаперчевыми штифтами методом латеральной конденсации гуттаперчевых штифтов, шинирование 1.2-1.3 жесткой шиной (рис. 3).

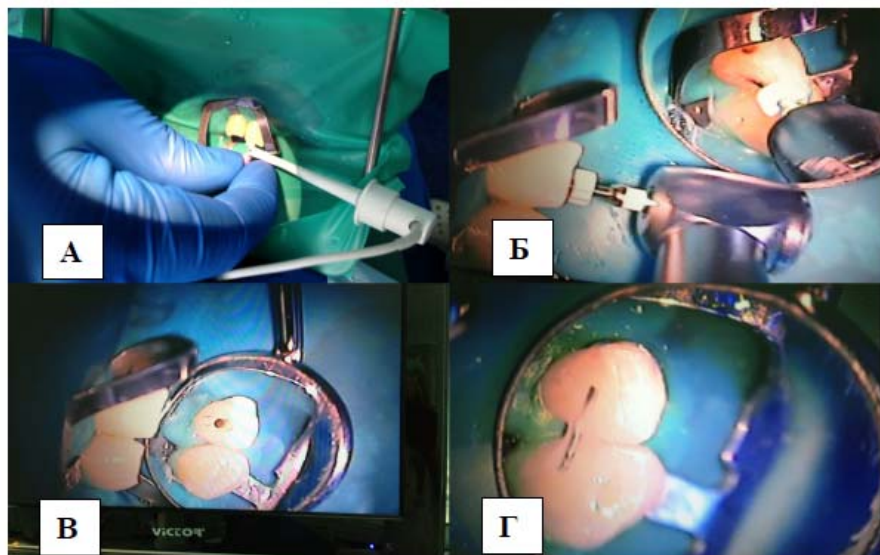


Рис.3. Эндодонтическое лечение. Фото со стоматологического микроскопа: А. Определение длины канала с помощью апекслокатора, Б. Эндодонтическая обработка Ni-Ti вращающимися инструментами, В. Пломбирование канала, Г. Шинирование 1.2

**Второй этап операции:** проведение ПХО раны верхней губы, кюретаж лунки 1.1, так как в лунке было множество некротических масс. Поэтому в лунку был помещен тампон с ферментом химотрипсин на 10 мин, одновременно с этим было проведено ушивание раны верхней губы.

По истечении 10 мин было подготовлено ложе под имплантат в области 1.1 и осуществлена постановка дентального имплантата 1.1 4.3×10.0 мм *fast D Dentmol* (рис. 4). Имплантат фиксирован с нагрузкой 45 н/см. По данным литературы, оптимальной является первичная стабильность более 35 н/см [8].

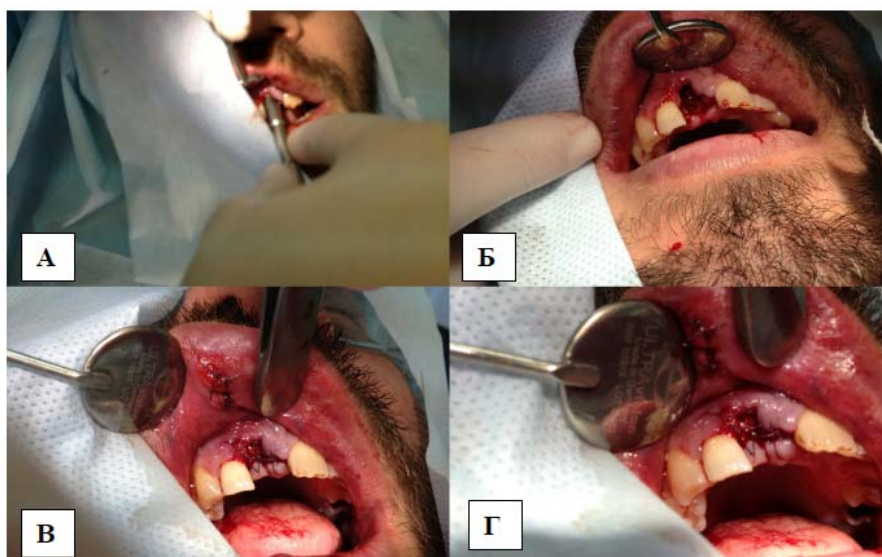


Рис. 4. Постановка имплантата: А. Введение имплантата в подготовленное ложе. Б. Общий вид после установки имплантата. В. Общий вид после комбинированного хирургического и терапевтического лечения



Рис.5. А. Общий вид до лечения. Б, В. Состояние имплантационной области через 1 месяц. Г. Временная ортопедическая конструкция

После операции пациент жалоб не предъявлял. Негативных явлений в виде постоперационного отека, болей, расхождения швов не отмечалось. На 7-е сутки сняты швы и пациент выписан под амбулаторное наблюдение.

При клиническом обследовании через 1 мес. после операции отмечалось полное восстановление мягких и твердых тканей альвеолярного отростка верхней челюсти без изменения исходной ширины и высоты альвеолы (рис. 5). На прицельной рентгенограмме в области установленного имплантата 1.1 наблюдали костную ткань нормальной структуры, что свидетельствует о наличии процесса остеоинтеграции. Для пациента была изготовлена временная съёмная косметическая ортопедическая конструкция на 4 мес. до постановки несъемной конструкции с опорой на имплантат.

Важным элементом успешной операции является имплантат с поверхностью, на которой способны размножиться остеогенные клетки, давая в дальнейшем предсказуемую остеоинтеграцию. В выше описанном клиническом случае мы использовали проверенный в лаборатории дентальный имплантат компании *Dentmol* с характеристиками  $4.3 \times 10$  мм. Выбор имплантата для проведения данной работы был сделан на основании проведенного *in vitro* исследования [9]. Для оценки биобезопасности материала имплантата использовали широко распространенную модель – культуру стромальных клеток жировой ткани человека, выделенную из липоасpirата с добровольного согласия пациента. Применение культур клеток позволяет сократить число экспериментальных животных, уменьшить сроки и стоимость доклинического исследования, одновременно увеличивая чувствительность метода. Проведенные исследования показали, что имплантат на основе титана не оказывает цитотоксического эффекта на клетки человека. Показатели жизнеспособности, пролиферации и миграции клеток в присутствии титанового имплантата сохраняли свое высокое значение, сопоставимое с показателями контрольных групп. Кроме того, было показано, что имплантат не препятствует остеогенной дифференцировке стромальных клеток при добавлении в ростовую среду соответствующего индуктора. Шероховатая поверхность титанового имплантата способствует лучшему прикреплению и росту клеток и не препятствует остеогенезу клеток, на основании чего данный образец и был выбран для настоящего исследования.

#### Выводы:

1. Проведение немедленной дентальной имплантации в ранние сроки после травматической экстракции с повреждением мягких и твердых тканей альвеолярного отростка позволяет сократить сроки лечения и ортопедической реабилитации в 2 и более раз, а также уменьшить количество проводимых операций.

2. Лечение пациентов, описанных в данной статье, требует высокой коммуникации между врачами-стоматологами разных специальностей и комплексный подход к подготовке и операции больных.

#### Литература

1. Афанасьев В.В. Травматология челюстно-лицевой области. М.: Изд-во "ГЭОТАР-Медиа", 2010. 256 с.
2. Глаузер Р., Хилдебранд Д. Достоинства и недостатки метода немедленной имплантации // Новое в стоматологии. 2008. Т. 151, №3. С. 96–101

3. Григорьян А.С., Филонов М.Р., Топоркова А.К. Морфологическое исследование механизмов остеоинтеграции внутриоссальных титановых имплантатов // Архив патологии. 2008. Т. 70, №3. С. 36.
4. Загорский В.А., Робустова Т.Г. Протезирование зубов на имплантатах. М., 2011. 351 с.
5. Казанцева И.А., Дмитриенко С.В., Рукавишников Л.И., Фурсик Т.И., Фурсик Д.И. Травма постоянных и молочных зубов. Учебно-методическое пособие. Волгоград, 2001. 24 с.
6. Кнорр В. Немедленная имплантация в многокорневую альвеолу // Новое в стоматологии. 2012. Т. 187, №7. С. 40–43.
7. Коэн Э.С. Атлас косметической и реконструктивной хирургии пародонта. М.: Практическая медицина, 2011. 514 с.
8. Нойгебауэр Дж., Байар Ж., Кистлер Ф., Кистлер С. Десять лет первичной стабильности и немедленной нагрузки с Xive // Новое в стоматологии. 2012. Т. 182, №2. С. 48–50
9. Сабурин И.Н., Колокольцова Т.Д., Кошелева Н.В., Зурина И.М., Горкун А.А., Орлов А.А., Ольховцев А.Н., Юдин Д.А. Исследование цитотоксичности стоматологических имплантов Easy Fast S (Ti) и Easy Kon (ZrO2) in vitro // Новое в стоматологии. 2014. №1. С. 48–52.
10. Berberi A.N., Sabbagh J.M., Aboushelib M.N., Noujeim Z.F., Salameh Z.A. A 5-year comparison of marginal bone level following immediate loading of single-tooth implants placed in healed alveolar ridges and extraction sockets in the maxilla // Frontiers in physiology. 2014. T. 5. P. 29.

### References

1. Afanas'ev VV. Travmatologiya chelyustno-litsevoy oblasti. Moscow: Izd-vo "GEOTAR-Media", 2010. Russian.
2. Glauzer R., Khildebrand D. Dostoinstva i nedostatki metoda nemedlennoy implantatsii. Novoe v stomatologii. 2008;151(3):96-101. Russian.
3. Grigor'yan AS, Filonov MR, Toporkova AK. Morfologicheskoe issledovanie mekhanizmov osteointegratsii vnutriossal'nykh titanovykh implantatov. Arkhiv patologii. 2008;70(3):36. Russian.
4. Zagorskiy VA, Robustova TG. Protezirovaniye zubov na implantatakh. Moscow, 2011. Russian.
5. Kazantseva IA, Dmitrienko SV, Rukavishnikova LI, Fursik TI, Fursik DI. Travma postoyannykh i molochnykh zubov. Uchebno-metodicheskoe posobie. Volgograd, 2001. Russian.
6. Knorr V. Nemedlennaya implantatsiya v mnogokornevuyu al'veolu. Novoe v stomatologii. 2012;187(7);40-3. Russian.
7. Koen ES. Atlas kosmeticheskoy i rekonstruktivnoy khirurgii parodonta. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. Russian.
8. Noygebauer Dzh, Bayar Zh, Kistler F, Kistler S. Desyat' let pervichnoy stabil'nosti i nemedlennoy nagruzki s Xive. Novoe v stomatologii. 2012;182(2):48-50. Russian.
9. Saburina IN, Kolokol'tsova TD, Kosheleva NV, Zurina IM, Gorkun AA, Orlov AA, Ol'khovtsev AN, Yudin DA. Issledovanie tsitotoksichnosti stomatologicheskikh implantov Easy Fast S (Ti) i Easy Kon (ZrO2) in vitro. Novoe v stomatologii. 2014;1:48-52. Russian.
10. Berberi AN, Sabbagh JM, Aboushelib MN, Noujeim ZF, Salameh ZA. A 5-year comparison of marginal bone level following immediate loading of single-tooth implants placed in healed alveolar ridges and extraction sockets in the maxilla. Frontiers in physiology. 2014;5:29.

---

#### **Библиографическая ссылка:**

Рыбалко А.С., Орлов А.А., Григорьян А.С. Новые подходы в эстетической и функциональной реабилитации больных с травмой альвеолярных отростков и челюстей при полном и неполном вывихе зубов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-16.pdf> (дата обращения: 02.03.2016). DOI: 10.12737/18447

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В БЛИЖАЙШИЕ ОРГАНЫ И ТКАНИ**

А.О. ТАНАНЯН

*Национальный Центр Онкологии им.В.А.Фанарджяна Министерства Здравоохранения  
республики Армения, ул.Фанарджяна, 76, Ереван, 0052*

**Аннотация.** В работе представлены результаты комплексного подхода при хирургическом лечении больных колоректальным раком, осложненным острой или частичной кишечной непроходимостью и метастазами в ближайшие органы и ткани. В случаях острой кишечной непроходимости больные подвергались оперативному вмешательству в первые 2-4 часа после поступления на лечение в клинику. При частичной кишечной непроходимости и метастазах в ближайшие органы и ткани пациенты были подвергнуты хирургическому вмешательству в соответствии с показаниями, возникшими в процессе наблюдения в стационаре, в различные сроки после поступления в клинику в плановом порядке. При хирургическом лечении колоректального рака с метастазами в близлежащие лимфатические узлы и прилежащие органы и ткани осуществлялась одномоментная операция по удалению единым блоком опухоли вместе с участками метастазированных органов и тканей. В период послеоперационной реабилитации все больные получали соответствующее интенсивное восстановительное лечение, направленное на профилактику гнойно-септических осложнений, используя противобактериальные препараты, с восстановлением и нормализацией водно-электролитного и белкового баланса, с активным поддержанием функций жизненно важных органов и систем. Лечение колоректального рака, осложненного толстокишечной непроходимостью и метастазами, при дифференцированном подходе может служить предиктом высокой вероятности благоприятного исхода непосредственных и отдаленных результатов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы, хирургическое лечение, комплексный подход.

**THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER WITH METASTASES IN THE NEXT ORGANS AND TISSUES**

A.O. TANANYAN

*National V.A. Fanardzhyan Centre of Oncology of the Ministry Health in Republic of Armenia,  
Fanardzhyan str. 76, Yerevan, 0052*

**Abstract.** The article presents the results of a comprehensive approach in the surgical treatment of patients with colorectal cancer complicated by acute or partial intestinal obstruction and metastases in the next organs and tissues. In cases of acute intestinal obstruction, surgery was carried out in the first 2-4 hours after admission for treatment at the clinic, according to the indications of observation in the hospital, at different times after admission to hospital in a planned manner. In the surgical treatment of colorectal cancer with metastasis to nearby lymph nodes and adjacent organs and tissues, single-stage surgery was performed to remove the tumor en bloc together with sites metastatic organs and tissues. During the period of post-operative rehabilitation of all patients received appropriate intensive rehabilitation treatment aimed at prevention of septic complications, using antibacterial drugs, with the restoration and normalization of water and electrolyte balance, and protein, the active maintenance of the functions of vital organs and systems. Treatment of colorectal cancer complicated by colonic obstruction and metastases, with differentiated approach can serve as prevention of probability of a favorable outcome of the immediate and long-term results.

**Key words:** colorectal cancer, metastases, surgical treatment, holistic approach.

Как известно, колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и летальности от злокачественных новообразований в развитых странах мира. В настоящее время хирургический метод лечения КРР является основным, а его успехи определяются прежде всего комплексным подходом в зависимости от развившихся метастазов, состоянием организма и всех органов и систем больного. Анализ литературы свидетельствует, что КРР представляет сложную проблему, решение которой имеет клинически важное значение для практического здравоохранения. Улучшение результатов лечения больных данной категории, связано с решением таких вопросов, как выработка алгоритма обследования, определение четких показаний к комплексному подходу при хирургическом лечении, совершенствование методов по рациональному выбору тактики послеоперационного ведения и реабилита-

ции больных. В то же время сложность хирургического лечения КРР во многом определяется ранним развитием метастазов [1, 4].

Большая протяженность толстого кишечника, постоянная вегетация условно-патогенной микрофлорой, мезоперитонеальное расположение восходящего и нисходящего отделов способствуют быстрому развитию изменений в виде спаечно-воспалительных процессов, нарушений проходимости кишечника, кровотечения вследствие травматизации опухоли и развития метастазов. Эти осложнения, наступающие относительно рано на фоне опухолевого процесса, ухудшают непосредственные, а порой и отдаленные результаты хирургического лечения. Следует отметить, что до настоящего времени нет единого мнения в отношении хирургической тактики при осложненных формах КРР. Считается, что при плановых операциях в основном выполняется одномоментная резекция участка кишки с опухолью с восстановлением кишечной проходимости. Однако при осложненных формах КРР такая операция порой сопряжена с риском развития несостоятельности анастомоза. Поэтому во многих клиниках при данной патологии используется одностольная колостома, операция по типу Гартмана, которая на сегодня многими онкохирургами воспринимается как «Золотой стандарт» при осложненных формах КРР [2, 3, 7].

Наряду с этим, многоэтапные операции при выполнении первого этапа без удаления опухоли чреваты дальнейшим развитием метастазов и страданиями больного. Это в полной мере относится к больным пожилого и старческого возраста. Наличие колостомы у таких пациентов зачастую усугубляет течение как основного, так и сопутствующих заболеваний, что затрудняет или даже полностью исключает возможность дальнейшего удаления опухоли. Поэтому возможные подходы к выбору метода оперативного вмешательства при КРР с метастазами все еще остается актуальной задачей современной клинической онкохирургии [5, 6, 8].

**Цель исследования** – определить комплексный подход при одновременном оперативном вмешательстве у больных с колоректальным раком с метастазами.

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование основано на лечении 31 больного с острой или частичной кишечной непроходимостью при КРР, среди которых было 13 больных мужского пола (41,9%) и 18 – женского пола (58,1%) в возрасте от 39 до 80 лет (средний возраст составил  $63,1 \pm 1,7$  лет). Локализация опухолевого процесса была определена в области ободочной (12 больных, 38,7%), сигмовидной кишки (11 больных, 35,5%) и прямой кишки (8 больных, 25,8%). В 21 случае (67,7%) первичная опухоль была инфильтрирована во все слои кишечной стенки с прорастанием в прилежащие органы и структуры. При этом метастазы в печень выявлены у 7 больных (22,6%), в регионарные лимфатические узлы – у 5 больных (16,1%) и в другие органы и ткани – у 9 больных (29,1%). Оперативному вмешательству были подвергнуты 29 больных (93,5%). В двух случаях опухоли оказались неоперабельными (6,5%). Следует отметить, что больные в случае острой кишечной непроходимости подвергались оперативному вмешательству в первые 2-4 часа после поступления в стационар. В других случаях пациенты были прооперированы по срочным показаниям в различные сроки поступления в стационар, либо в плановом порядке из-за безуспешного применения консервативных методов лечения.

В предоперационном периоде осуществлялась механическая очистка дистальных отделов толстой кишки очистительными клизмами, а также рентгеноскопия органов брюшной полости и ректороманоскопия. Вопрос о первичном восстановлении кишечной непрерывности и комплексном подходе при хирургической операции решался в зависимости от состояния и возраста больного, стадии опухолевого процесса, наличия метастазов и сопутствующих заболеваний. Но самым серьезным противопоказанием для первичного восстановления кишечной непрерывности считается наличие перитонита. Антибиотики широкого спектра действия использовались до, в ходе и после операции с целью подавления патогенной микрофлоры и предотвращения гнойно-септических осложнений.

**Результаты и их обсуждение.** Основываясь на клинических данных, нами была выполнена радикальная операция по удалению опухоли у 29 больных с 3-й стадией КРР с локализацией процесса в следующих областях. При выявлении опухоли в ободочной кишке (12 больных – 41,4%) определялись одиночные метастазы в печень (у 7 больных), которые иссекались в комплексе с одновременным удалением опухолевого участка ободочной кишки. У 3 больных из этой группы опухоль прорастала в петли тонкого кишечника, в результате чего производилась резекция пораженного участка тонкого кишечника единым комплексным подходом в виде целого блока с опухолью ободочной кишки.

У 9 больных (31,0%) опухоль располагалась в области сигмовидной кишки с явлениями метастазов в близлежащие лимфатические узлы (в 5 случаях), а также в тело матки и придатки у больных женского пола (в двух случаях). В этих случаях использовался комплексный подход в виде одномоментной резекции опухоли с маткой и придатками, с удалением пораженных лимфатических узлов и с наложением колостомы или обходных анастомозов.

В 8 случаях (27,6%) локализация опухоли определялась в прямой кишке с метастазами в области брыжейки (в двух случаях) и в близлежащие лимфатические узлы (в 4 случаях), в матку и придатки больных женского пола (в трех случаях). У этих больных была произведена комплексная резекция участка прямой кишки с удалением пораженных лимфатических узлов и части брыжейки, а также матки с

придатками. Этим больным накладывались различные стомы или обходные анастомозы. У всех больных на последнем этапе производилось восстановление проходимости кишечной трубки.

В послеоперационном периоде все больные получали соответствующее интенсивное восстановительное лечение, направленное на профилактику гнойно-септических осложнений, используя противобактериальные препараты, с восстановлением и нормализацией водно-электролитного и белкового баланса, с активным поддержанием функций жизненно-важных органов и систем [4, 6, 9].

Послеоперационные осложнения были отмечены в 7 случаях (24,1%), среди них несостоятельность анастомозов была отмечена в двух случаях, некроз низведенной кишки возник у трех больных, осложнившись параректальным абсцессом. У двух больных были отмечены гнойно-септические осложнения в области операционной раны с развитием внутрибрюшного абсцесса. Ранняя послеоперационная летальность была отмечена в одном случае.

По результатам наших клинических наблюдений нам не удалось выявить различий в прогнозе хирургического лечения среди больных мужского и женского пола, а также изменений в зависимости от локализации опухолевого процесса, степени распространения на близлежащие органы и ткани. Отдаленные результаты хирургического лечения прослежены у 21 пациента (72,4%) из 29 оперированных. Пятеро больных выбыли из-под наблюдения в связи со сменой места жительства или неявкой на контрольные обследования, трое умерли в сроки от 1,5 до 3-х лет. Общая послеоперационная летальность составила 13,8%. Сроки наблюдения пациентов варьировали от 12 месяцев до пяти лет. При этом функциональные нарушения за указанный период послеоперационных наблюдений были отмечены у 7 больных, которым была оказана соответствующая адекватная профессиональная помощь при контрольных посещениях и обследованиях больных.

Таким образом, при разработке алгоритма диагностики и тактики при комплексном подходе хирургического лечения больных КРР учитывались не только степень распространенности опухолевого процесса и объективная оценка общесоматического статуса, но и оценка состояния больного по шкалам объективизации и возможность комплексного подхода при хирургическом лечении данной патологии, что может способствовать значительному снижению как числа послеоперационных осложнений, так и летальности [5, 6].

**Заключение.** Таким образом, лечение колоректального рака, осложненного толстокишечной непроходимостью, позволяет полагать, что правомерность избирательного и дифференциального подхода к выбору тактики лечения при комплексном подходе, в зависимости от сложности и стадии опухолевого процесса, степени глубины и ареала распространения метастазов, возраста и состояния пациентов, может служить предиктом высокой вероятности благоприятного исхода непосредственных и отдаленных результатов при комплексном подходе хирургического лечения колоректального рака.

### Литература

1. Алиев С.А. Тактика хирургического лечения послеоперационных осложнений у больных с обтурационной непроходимостью ободочной кишки опухолевой этиологии // Вестник хирургии. 1999. №3. С. 66–69.
2. Кныш В.И., Черкес В.Л. Восстановление непрерывности кишечной трубки после операции Гартмана // Хирургия. 1996. №6. С. 23–25.
3. Хирургическое комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени / Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. [и др.] // Онкологическая колопроктология. 2011. №1. С. 32–40.
4. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. М.: Гэотар-Медиа, 2006. 720 с.
5. Preoperative serum levels of serum VEGF-C is associated with distant metastasis in colorectal cancer patients / Alabi A. [et al.] // Int.J.Colorectal Dis. 2009. №24. P. 269–274.
6. Berretta S., Barbagallo S., Bonanno S. Our experience with the Hartmans operation in colorectal emergencies // Minerva Chir. 2000. V.55. P. 247–258.
7. Single-incision laparoscopic colectomy using the Gelport system for early colon cancer / Egi H., Okajama M., Hinoi T. [et al.] // Scand.J.Surg. 2012. №101(1). P. 16–20.
8. Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer / Gasser M. [et al.] // Ann. Surg. Oncol. 2007. №4. P. 1272–1284.
9. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer / Leitch E. [et al.] // Br.J.Cancer. 2007. №97. P.1266–1270.

### References

1. Aliev SA. Taktika hirurgicaleskogo lechenija posleoperacionnyh oslozhnenij u bol'nyh s obturacionnoj neprohodimost'ju obodochnoj kishki opuholevoj jetiologii. Vestnik hirurgii. 1999;3:66-9. Russian.

2. Knysh VI, Cherkes VL. Vosstanovlenie nepreryvnosti kishhechnoj trubki posle operacii Gartmana. Hirurgija. 1996;6:23-5. Russian.
3. Patjutko II, Sagajdak IV, Poljakov AN, et al. Hirurgicheskoe kombinirovannoe lechenie bol'nyh kolorektal'nym rakom s metastaticheskim porazheniem pecheni. Onkologicheskaja koloproktologija. 2011;1:32-40. Russian.
4. Chissov VI, Dar'jalova SL. Onkologija. Klinicheskie rekomendacii. Moscow: Gjeotar-Media, 2006. Russian.
5. Alabi A, et al. Preoperative serum levels of serum VEGF-C is associated with distant metastasis in colorectal cancer patients. Int.J.Colorectal Dis. 2009;24:269-74.
6. Berretta S, Barbagallo S, Bonanno S. Our experience with the Hartmans operation in colorectal emergencies. Minerva Chir. 2000;55:247-58.
7. Egi H, Okajama M, Hinoi T, et al. Single-incision laparoscopic colectomy using the Gelport system for early colon cancer. Scand.J.Surg. 2012;101(1):16-20.
8. Gasser M, et al. Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer. Ann. Surg. Oncol. 2007;4:1272-84.
9. Leitch E, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. Br.J.Cancer. 2007;97:1266-70.

---

**Библиографическая ссылка:**

Тананян А.О. Хирургическое лечение больных колоректальным раком с метастазами в ближайшие органы и ткани // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-17.pdf> (дата обращения: 02.03.2016). DOI: 10.12737/18448.



ПСЕВДОТУМОР ОРБИТЫ: ОСОБЕННОСТИ ИЗОБРАЖЕНИЙ  
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

О.Ю.ЯЦЕНКО

*ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»  
Министерства здравоохранения России, ул. Баррикадная, д.2/1, Москва, 125993*

**Аннотация.** В статье представлен собственный опыт изучения поражения орбиты глаза с использованием компьютерной томографии. Трудности для диагностики поражения орбиты вызывает псевдотумор. В настоящее время нет однозначных данных среди множества публикаций в отношении поражения населения земного шара данной патологией, нозологических форм и что представляется наиболее важной причиной, вызывающей псевдотумор. Предполагается, что доминирующую роль в развитии данного заболевания играет иммунная система. Учитывая, что очень часто симптомы совпадают со злокачественными поражениями, диагностика должна проводиться в максимально короткие сроки и обладать высокой достоверностью. Работы, посвящённые данной теме носят больше описательный характер. В данной работе анализу подверглись мягкотканые структуры орбит: максимальная и минимальная плотности ткани, средняя плотность, интервал колебания плотности (разница между максимальной и минимальной плотностями). Работа выявила высокую информативность компьютерной томографии в диагностике изменений мягких тканей орбиты и специфичность изменений, что позволяет подтвердить достоверность выделения самостоятельных форм псевдотумора, стадий склероза, являющегося конечной стадией для всех форм псевдотумора. Автором был разработан алгоритм исследований показателей плотности тканей орбиты с помощью компьютерной томографии для дифференциации между заболеваниями орбиты злокачественного и доброкачественного характера, а также поражение экстраокулярных мышц и слёзных желёз.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, псевдотумор орбиты, первичный идиопатический миозит, дакриoadенит, васкулит, склероз.

PSEUDOTUMOR ORBIT: IMAGE FEATURES OF COMPUTER TOMOGRAPHY

O.YU. YATSENKO

*Russia Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Ophthalmology  
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995*

**Abstract.** The article presents the original experience of studying the orbit of the eye lesions using computed tomography. The pseudotumor is difficulties for the diagnosis of lesions of the orbit. Currently there is no definitive data among many publications in respect of spreading of the world population of this pathology, clinical entities, and that is the most important reason causing pseudotumor. It is assumed that the dominant role in the development of this disease plays an immune system. Considering that the symptoms coincide very often with malignant lesions, diagnosis should be performed as soon as possible and have a high reliability. The works devoted to this subject are more than descriptive. In this article, the analysis underwent soft tissue structure of orbits: the maximum and minimum tissue density, medium density, density fluctuation range (the difference between the maximum and minimum densities). The work revealed highly informative computer tomography in the diagnosis of soft tissue changes in the orbit and specificity change that allows to confirm the validity of selection of independent forms of pseudo-tumor, stages of sclerosis, which is the final stage for all forms pseudotumor. The author made an algorithm for the analysis of the orbit parameters of tissue density using CT to differentiate between diseases of the orbit of malignant and nonmalignant, as well as the lesions of the extraocular muscles and lacrimal glands.

**Key words:** CT scan, pseudotumor of the orbit, primary idiopathic myositis, dacryoadenitis, vasculitis, sclerosis.

Псевдотумор – идиопатическое неспецифическое воспаление мягкотканых структур орбиты. Сведения о частоте заболевания, по данным литературы, не равнозначны. По мнению большинства авторов, на долю псевдотумора орбиты приходится от 1,2 до 23,27% всей орбитальной патологии [1, 7-11, 16, 18, 19].

Возможно, столь значительный разброс частоты заболеваний орбиты связан как с количеством наблюдений разных авторов, так и с этническими особенностями исследуемых. Это подтверждается данными *Kim U.R. et al.*, которые диагностировали у жителей южной Индии, проживающих в субэкватори-

альном поясе резкое увеличение псевдотумора [10]. Невысокую частоту псевдотумора у других авторов можно объяснить трудностями диагностики данного заболевания на рубеже 30 - 40 годов прошлого столетия [16].

Впервые диагноз псевдотумор был использован *Birch – Hirschfeld A.* в 1930 г. В эту группу автор включил большое количество заболеваний не опухолевой природы, протекающих с синдромом одностороннего (реже двустороннего) экзофтальма. На протяжении последних 85 лет накопление знаний приводило к неоднократному изменению классификации псевдотумора. Однако, и сегодня вопрос классификации псевдотумора остается до конца не решенным. *W.Muller-Forell, S.Pitz* предлагают выделять две формы «псевдотумора»: диффузную и локальную [15]. *J.Yan* с соавт., наряду с описанными формами, выделяют еще и дакриoadенит, миозит, периневрит и псевдотумор век [23]. Однако, на наш взгляд, целесообразнее представляется выделять три формы: первичный идиопатический миозит, дакриoadенит и очаговый или диффузный васкулит. Исходом всех форм является склероз тканей орбиты [1]. Причины «псевдотумора» орбиты в настоящее время окончательно не установлены. Большинство авторов придерживаются аутоиммунной природы заболевания [14, 17, 20, 21].

Клиническая картина псевдотумора орбиты многообразна и часто напоминает злокачественное новообразование, что обуславливает необходимость проведения тщательной, современной диагностики. В литературе имеется значительное количество работ, посвященных изучению псевдотумора орбиты с помощью *компьютерной томографии* (КТ) и МРТ [4-6, 12, 22]. Однако, в подавляющем большинстве эти работы носят описательный характер. В последнее десятилетие все чаще появляются сведения о возможности применения новых методик обработки компьютерных томограмм, а также получения их 3-х мерных изображений [2, 3, 13].

**Цель исследования** – уточнить возможности КТ диагностики различных форм псевдотумора орбиты.

**Материалы и методы исследования.** Псевдотумор диагностировали у 22 пациентов (22 орбиты). Из них у 7 пациентов выявлен *первичный идиопатический миозит* (ПИМ), по 5 пациентов было с дакриoadенитом, васкулитом и склерозом. Среди обследованных с псевдотумором орбиты было 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст больных с псевдотумором  $49,6 \pm 12,3$  лет. КТ выполняли по стандартной методике с получением аксиальных и фронтальных срезов. Толщина срезов составляла 1,0 мм, шаг – 1,0 мм. Обработку полученных данных осуществляли на рабочей станции компьютерного томографа с использованием программы *Syngo Via* фирмы *Siemens* и на персональном компьютере с использованием программы *3D-DOCTOR*. Объемные показатели мягких тканей орбиты получали после построения их трёхмерных моделей. Первоначально строили трёхмерную реконструкцию костной орбиты с внеорбитальной частью глаза (рис. 1а). Затем – реконструкцию мышечной воронки и блока мягких тканей (экстраокулярные мышцы, зрительный нерв, слёзная железа и глаз) (рис. 1 б,в).

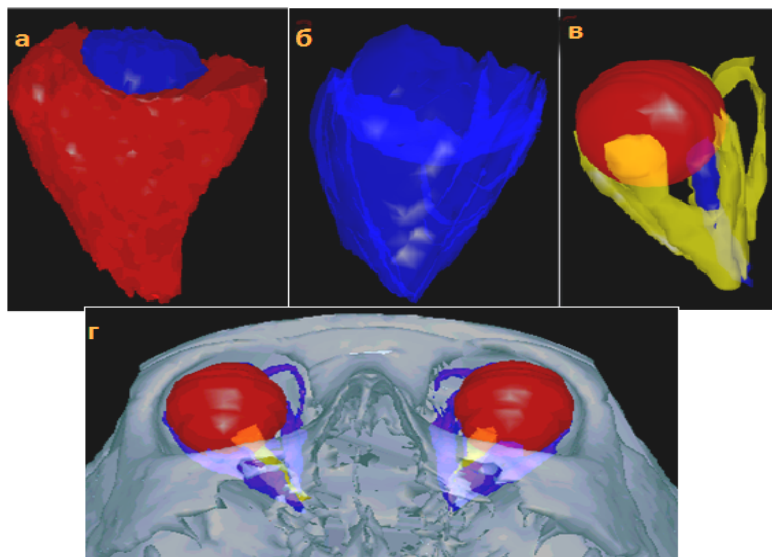


Рис. 1. Трёхмерная реконструкция: а – костной орбиты и внеорбитальной части глаза; б – мышечной воронки; в – блока орбитальных тканей (ЭОМ, зрительный нерв и глаз); г – нормальных орбит в целом

После этого вычисляли объём орбитальной части глаза и орбитальной клетчатки. Объём орбитальной части глаза получали при вычитании из объёма глаза объёма его внеорбитальной части. Объём клетчатки внутреннего хирургического пространства получали при вычитании из объёма мышечной воронки объём ЭОМ и зрительного нерва.

Объём общей орбитальной клетчатки рассчитывали по формуле:

$V_{кл} = V_{орб} - V_{гл(ор)} - V_{эом} - V_{зр.н} - V_{сл.ж}$ , где  $V_{кл}$  – объём орбитальной клетчатки;

$V_{орб}$  – объём костной орбиты;

$V_{гл(ор)}$  – объём орбитальной части глаза;

$V_{эом}$  – объём экстраокулярных мышц;

$V_{зр.н}$  – объём орбитального отрезка зрительного нерва;

$V_{сл.ж}$  – объём слёзной железы.

Колебания плотности исследуемой ткани определяли при проведении её продольного сечения. При исследовании с помощью линейки отмеряли отрезок 10 мм и затем определяли плотность вдоль отмеченной линии. Данная методика позволяет максимально снизить погрешность исследования. Её использовали при изучении плотности *экстраокулярных мышц* (ЭОМ), ретробульбарной клетчатки. При исследовании слёзной железы мы проводили исследование вдоль отрезка длиной 5 мм (учитывая небольшие размеры слёзной железы в норме) (рис. 2).

Аналізу подверглись следующие характеристики мягкотканых структур: максимальная и минимальная плотности ткани, средняя плотность, интервал колебания плотности (разница между максимальной и минимальной плотностями).

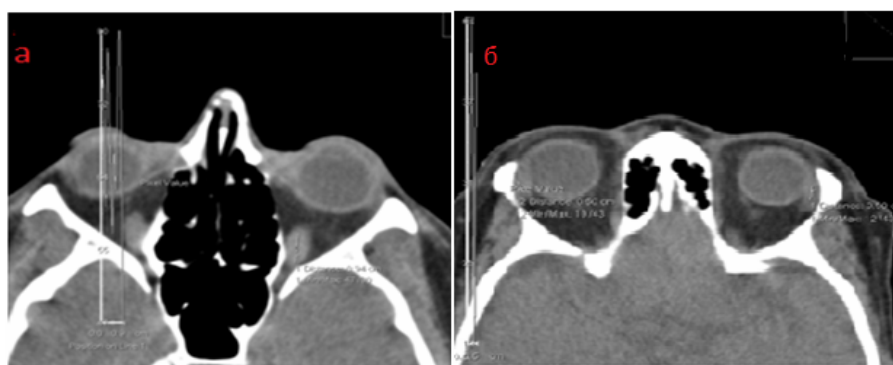


Рис. 2. Компьютерная томограмма орбит (аксиальная проекция) пациента с отсутствием орбитальной патологии. Продольное сечение и профиль плотности: а – нижней прямой мышцы слева; б – слёзной железы слева

**Результаты и обсуждения.** При идиопатическом миозите на КТ визуализировались утолщенные ЭОМ (рис. 3). Изолированное поражение мышц отмечено в 3 случаях (1 случай – внутренняя прямая, 1 случай – нижняя прямая и 1 случай – наружная прямая). В 4 наблюдениях отмечено сочетанное поражение ЭОМ (в двух случаях поражились нижняя и наружная прямые мышцы, в двух – нижняя, внутренняя и верхняя прямые мышцы).

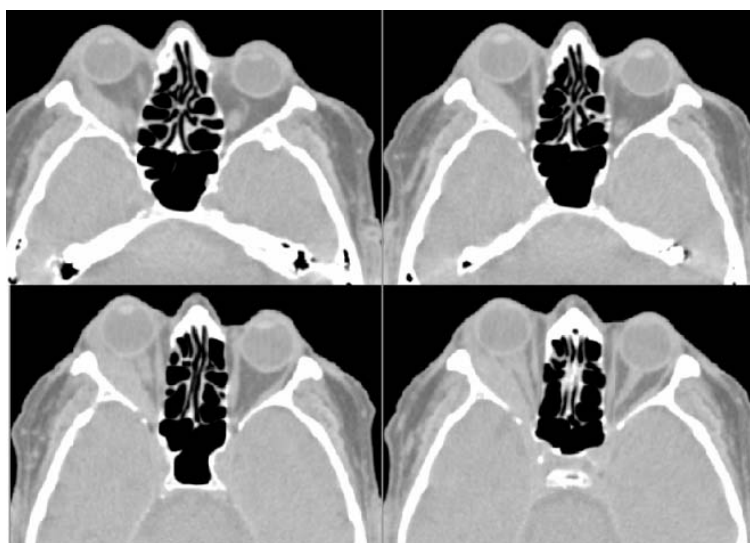


Рис. 3. КТ орбит пациента с первичным идиопатическим миозитом (аксиальная проекция)

Во всех случаях изменения мышц начиналось от склероувеального кольца. Мышцы приобретали неровные, нечеткие контуры. Объем поражённых мышц увеличивался по сравнению с нормой в 3-9 раз (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели объема экстраокулярных мышц в норме и у пациентов с первичным идиопатическим миозитом**

ЭОМ	Норма (см <sup>3</sup> )	Первичный идиопатический миозит	
	n=64	n	(см <sup>3</sup> )
Нижняя прямая	0,6±0,03	1	1,777
Внутренняя прямая	0,376±0,021	1	1,45
Наружная прямая	0,267±0,016	1	5,89
Сумма нижней и наружной прямых	0,867±0,012	2	7,569
Сумма нижней, внутренней и верхней прямых	1,287±0,015	2	10,697

Примечание: показатели нормы, приведенные в данной таблице, были рассчитаны на основании изучения КТ 64 нормальных орбит, без учёта по половому признаку (исследованы 20 мужских и 44 женских орбиты)

У пациентов с ПИМ происходит достоверное повышение максимальной и снижение минимальной плотности поражённых мышц. Однако снижение плотности мышц является незначительным по сравнению с нормальными показателями (табл. 2). Средняя плотность ЭОМ у этих пациентов составляла в среднем 45,3±2,7 ед.Н., что статистически не отличается от показателей нормы. Однако при этом интервал колебания плотности поражённых мышц имеет статистически значимое превышение показателей нормы (табл. 2). Исследование значений показателей плотности ЭОМ у больных псевдотумором на всем их протяжении (от их сухожилий до Циннова кольца) не выявило существенных различий. Частота пиков как ниже, так и выше средней линии у пациентов с псевдотумором также не имеет статистических отличий от нормальных значений (табл. 2). Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что вышеописанные изменения можно характеризовать, как достаточно равномерное поражение мышцы на всем её протяжении с достаточно однородными структурными изменениями.

Таблица 2

**Показатели плотности экстраокулярных мышц в норме и у пациентов с первичным идиопатическим миозитом**

ЭОМ		Плотность ЭОМ (ед.Н.)				Количество пиков	
		Минимальная	Максимальная	Средняя	Интервал	Выше средней линии	Ниже средней линии
Норма**	n=140	29,17±1,07	59,26±1,01	44,23±0,97	30,04±0,99	1,83±0,05	1,91±0,04
ПИМ	n=7	26,43±3,7	64,01±3,1*	45,3±2,7	37,54±3,5*	1,66±0,5	1,7±0,4

Примечание: \* – различия статистически достоверны по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ).  
 \*\* – показатели нормы, приведённые в данной таблице, были рассчитаны на основании изучения КТ 140 нормальных орбит, без учёта по половому признаку

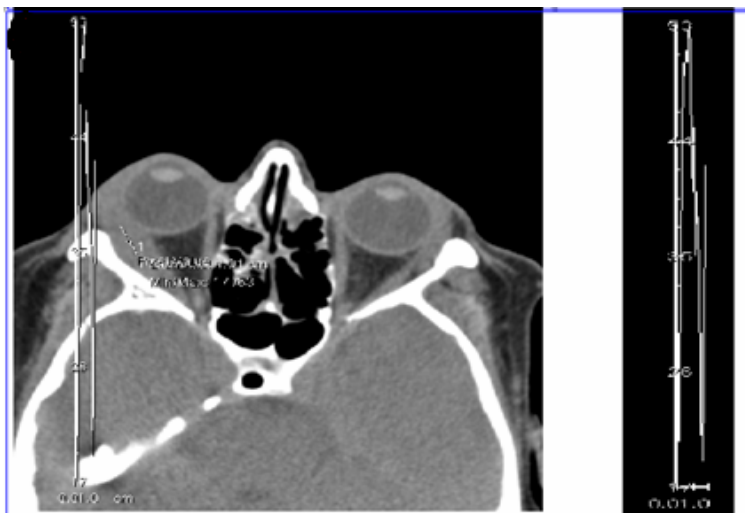


Рис. 4. КТ орбит пациента с первичным идиопатическим миозитом (аксиальная проекция) и его профиль плотности

У больных с дакриoadенитом на КТ во всех случаях визуализировалось одностороннее поражение, слёзная железа была увеличена в размерах (рис. 5).

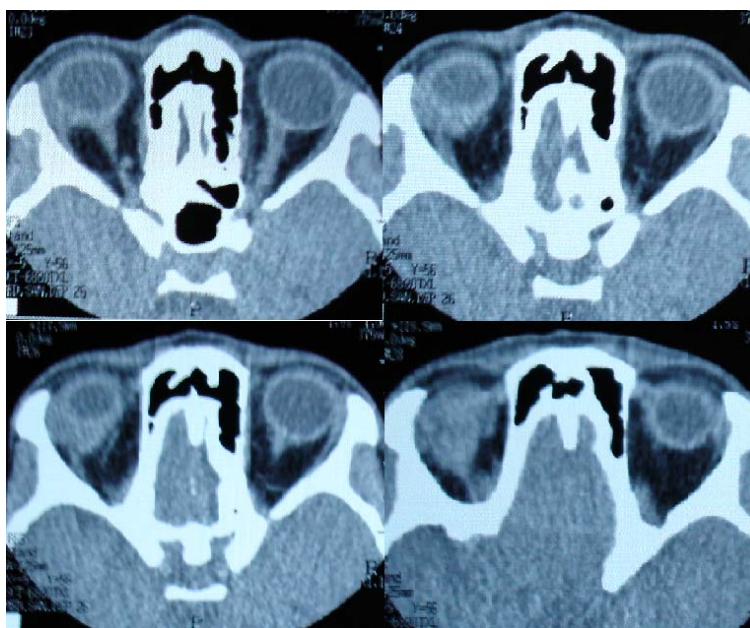


Рис. 5. КТ орбит пациента с дакриoadенитом (аксиальная проекция)

Объём слезной железы колебался от 0,398 до 2,13 см<sup>3</sup> и составил в среднем 1,23 см<sup>3</sup>. У пациентов с дакриoadенитом происходит повышение плотности поражённой слёзной железы по сравнению с нормальной, при этом повышение происходит как нижней, так и верхней границы плотности (табл. 3). Интервал колебания плотности при этом также расширяется и составляет 33,3 ед.Н., что почти на 12 ед.Н. превышает показатели нормы (табл. 3). Количество пиков выше и ниже средней линии также становится выше у больных с дакриoadенитом (рис. 6), что наряду с расширением интервала плотности позволяет предположить, что ткань слёзной железы при дакриoadените становится менее однородной по сравнению с нормой.

**Показатели объема и плотности слезной железы в норме и у пациентов с дакриoadенитом**

Показатели		Норма*	n	Дакриоаденит
		52		
Объем слезной железы (см <sup>3</sup> )		0,24±0,07	3	1,23
Показатели плотности слезной железы (ед.Н.)	Минимальная плотность	26,2±1,1	3	28,4
	Максимальная плотность	47,6±1,3	3	61,7
	Средняя	36,8±0,9	3	44,8
	Колебания плотности	21,5±0,9	3	33,3
Количество пиков	Выше средней линии	1,3±0,2	3	1,48
	Ниже средней линии	1,3±0,3	3	1,54

Примечание: \* – показатели нормы, приведенные в данной таблице, были рассчитаны на основании изучения КТ 52 нормальных орбит, без учета по половому признаку

Границы слезной железы в зависимости от степени поражения имели некоторые отличия. Так на начальных этапах поражения, когда воспалительный процесс локализовался только в самой железе, границы с орбитальной клетчаткой были четкие. При распространении воспаления на всю слезную железу происходит инфильтрация и прилежащей орбитальной клетчатки – границы становятся нечеткими.



Рис. 6. КТ орбит пациента (аксиальная проекция) с дакриoadенитом правой орбиты и профиль его плотности

На КТ у больных с васкулитом визуализировался очаг повышенной плотности с неровными, чёткими границами. Объём очага составил в среднем 6,986 см<sup>3</sup>. Плотность очага была менее однородной по сравнению с ПИМ и дакриoadенитом – это проявлялось более выраженными колебаниями плотности (интервал колебания составил в среднем 41,6 ед.Н.) (табл. 4). Количество пиков выше и ниже средней линии также было более выраженным по сравнению с первичным идиопатическим миозитом. Вышеизложенное позволяет нам заключить, что при васкулите орбиты патологический очаг имеет наименее однородную структуру (рис. 7).

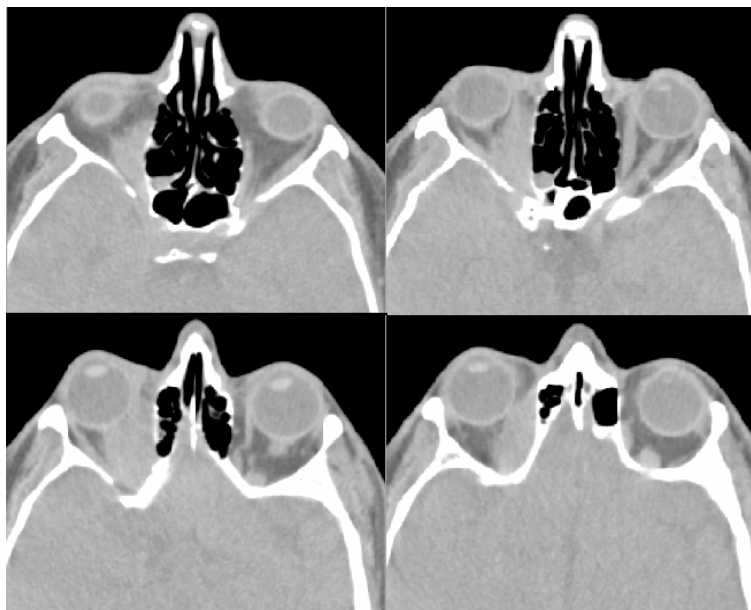


Рис. 7. КТ орбит пациента с васкулитом (аксиальная проекция)

Таблица 4

Показатели плотности очага поражения у пациентов с васкулитом орбиты

Ткань	Очага (ед.Н.)				Количество пиков	
	Минимальная	Максимальная	Средняя	Интервал	Выше средней линии	Ниже средней линии
Васкулит n=5	27,6	69,1	48,2	41,6	2,25	2,48

Также наряду с большими колебаниями плотности над очагом и высокими показателями частоты пиков, обращает на себя внимание и то обстоятельство, что у всех пациентов границы очага поражения с орбитальными структурами были нечёткими (рис. 8).

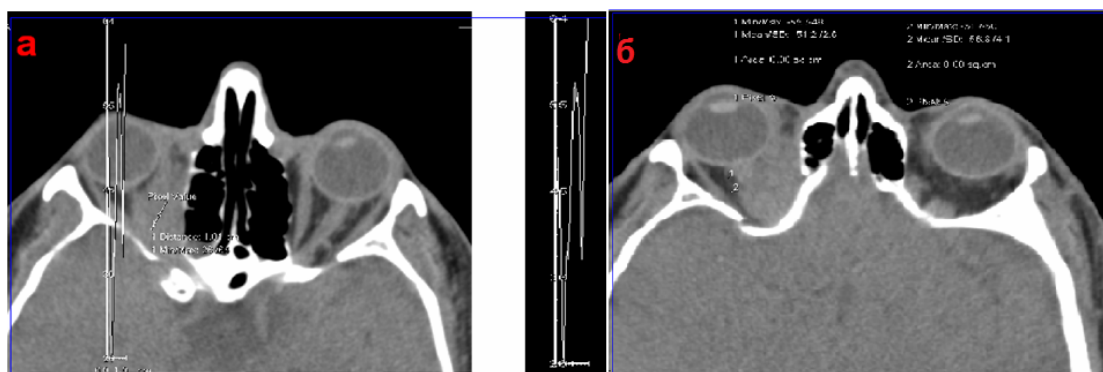


Рис. 8. а – КТ орбит пациента с васкулитом правой орбиты (аксиальная проекция) и его профиль плотности; б – КТ орбит пациента с васкулитом правой орбиты (аксиальная проекция) и плотность перифокальной орбитальной клетчатки

У пациентов со склерозом орбиты на КТ визуализировался очаг повышенной плотности, с чёткими ровными границами (рис. 9). Объём очага поражения в стадии склероза уменьшается. Так у больного, наблюдавшегося ранее по поводу ПИМ, объём пораженных мышц уменьшился с 10,559 см<sup>3</sup> до 4,584 см<sup>3</sup>, а у больных с васкулитом произошло уменьшение объема очага поражения с 4,6 см<sup>3</sup> до 1,492 см<sup>3</sup> и с 4,739 см<sup>3</sup> до 2,35см<sup>3</sup>.

При склерозе плотность очага повышается до 53,0 ед.Н. и 56,3 ед.Н. в исходе васкулита и ПИМ соответственно. При этом ткань становится более однородной – интервал колебания плотности сокращается и составляет в среднем 28,6 ед.Н. и 24,2 ед.Н., что свидетельствует, по нашему мнению, об исчезновении инфильтрации и уплотнении ткани (табл. 5).

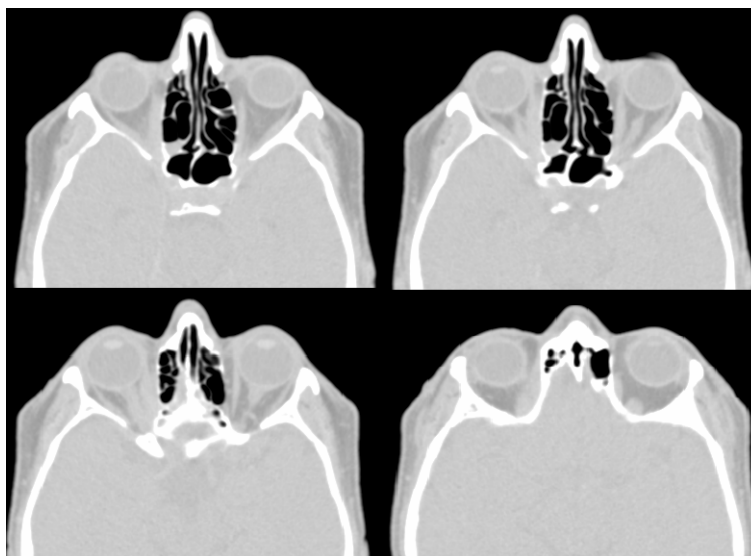


Рис. 9. КТ орбит пациента с псевдотумором правой орбиты – стадия склероза (аксиальная проекция)

Таблица 5

**Показатели плотности очага поражения у пациентов со склерозом орбиты**

Ткань		Очага (ед.Н.)				Количество пиков	
		Минимальная	Максимальная	Средняя	Интервал	Выше средней линии	Ниже средней линии
Склероз в исходе васкулита	n=2	38,8	67,3	53,0	28,6	1,25	1,48
Склероз в исходе ПИМ	n=3	44,2	68,3	56,3	24,2	1,5	1,4



Рис. 10. КТ орбит пациента с псевдотумором правой орбиты (аксиальная проекция) стадия склероза и его профиль плотности



У пациентов со склерозом орбиты происходит значительное уменьшение частоты пиков как выше, так и ниже средней линии, что также, по нашему мнению, может быть связано с уплотнением патологического участка (рис. 10). Наряду с этим отмечено нарастание четкости границ очага поражения по сравнению с предыдущими стадиями.

**Выводы:**

1. Проведённое исследование больных псевдотумором орбиты выявило высокую информативность КТ в диагностике изменений мягких тканей орбиты и специфичность их изменений, что позволяет подтвердить правомерность выделения трёх самостоятельных форм (ПИМ, дакриoadенит и васкулит) и стадии склероза, являющейся конечной стадией для всех его форм.

2. Исследование показателей плотности (максимальной, минимальной, средней), а также интервала её колебания и количества пиков позволяет использовать их для проведения дифференциальной диагностики между различными формами псевдотумора и другими заболеваниями орбиты, сопровождающимися поражением слёзной железы и экстраокулярных мышц.

**Литература**

1. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Москва, 2008. С. 256.
2. Бровкина А.Ф., Кармазановский Г.Г., Яценко О.Ю., Мослехи Ш. Состояние зрительного нерва при отечном экзофтальме осложненном оптической нейропатией (данные КТ исследования) // Медицинская визуализация. 2008. №3. С. 74–77.
3. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. Методика расчета объема орбитальной клетчатки, удаляемой при декомпрессивной операции у больных эндокринной офтальмопатией // Вестник офтальмологии. 2009. Т. 125, №3. С.24–26.
4. Вальский В.В. Компьютерная томография в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения заболеваний органа зрения: Дис. доктора мед. наук. Москва, 1998. С. 195.
5. Anderson J., Thomas T. Orbital pseudotumour presenting as orbital cellulitis // CJEM. 2006. Vol.8, №.2. P. 123–125.
6. Charvatova L., Plesnic J. Inflammatory pseudotumor of the orbit // Cesk. Slov. Oftalmol. 2005. Vol.61, №2. P. 119–122.
7. Darsaut T.E., Lanzino G., Lopes M.B., Newman S. An introductory overview of orbital tumors // Neurosurg. Focus. 2001. Vol.10, №5.
8. Fondelli M.P., Taccone A., De Marco R., Comelli A., Pelizza A. Current role of CT in pediatric ophthalmology // Radiol. Med. Torino. 1990. Vol.79, №1-2. P. 29–36.
9. Iqbal S., Khan Z., Jehangir N., Zaffar ul Islam. Etiological spectrum of proptosis // JPMI. 2009. Vol. 23, №1. P. 65–69.
10. Kim U.R., Khazaei H., Stewart W.B., Shah A.D. Spectrum of orbital disease in South India: an aravind study of 6328 consecutive patients // Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. 2010. Vol.26, №5. P. 315–322.
11. Koki G., Sylla F., Traore J. Exophthalmia in children at the African Institute of Tropical Ophthalmology (AITO) // Med. Trop. 2009. Vol.69, №5. P. 467–470.
12. Krymchantowski A.V., Oliveira T., Bigal M.E. Side-locked headache as the chief complaint of inflammatory orbital pseudotumor (myositic form): a case report // Headache. 2006. Vol.46, №4. P. 683–686.
13. Malhotra A., Minja F.J., Crum A., Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye // Semin. Ultrasound. CT MR. 2011. Vol.32, №1. P. 2–13.
14. Mombaerts I., Goldschmeding R., Schlingemann R.O., Koornneef L. What is orbital pseudotumor? // Surv. Ophthalmol. 1996. Vol.41, №1. P. 66–78.
15. Muller-Forell W., Pitz S. Orbital pathology // Eur. J. Radiology. 2004. Vol.49, №2. P. 105–142.
16. O'Brien C.S., Leinfelder P.J. Unilateral Exophthalmos: Etiologic and Diagnostic Studies in Eighty-two Consecutive Cases // Trans Am. Ophthalmol. Soc. 1934. Vol.32. P. 324–340.
17. Raskin E.M., McCormik S.A., Maher E.A., Della Rocca R.C. Granulomatous idiopathic orbital inflammation // Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg. 1995. Vol.11, №2. P. 131–135.
18. Shields J.A., Bakewell B., Augsburger J.J., Flanagan J.C. Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies // Arch. Ophthalmol. 1984. Vol.102, №11. P. 1606–1611.
19. Shields J.A., Shields C.L., Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1 // Ophthalmology. 2004. Vol.111, №5. P. 997–1008.
20. Schlimper C., Sommer T., Flacke S., Wolff M., Schild H., Kreft B. Radiologic features of inflammatory pseudotumors // Rofo. 2005. Vol.177, №11. P. 1506–1512.
21. Simcock P.R., Rauz S., Barnes E., Kinnear P. Orbital myositis // Eye. 1995. Vol.9, №5. P. 666–668.
22. Weber A.L., Jakobiec F.A., Sabates N.R. Pseudotumor of the orbit // Neuroimaging. Clin. N. Am. 1996. Vol.6, №.1. P. 73–92.

23. Yan J., Qiu H., Wu Z., Li Y. Idiopathic orbital inflammatory pseudotumor in Chinese children // Orbit. 2006. Vol.25, №.1. P. 1–4.

#### References

1. Brovkina AF. Bolezni orbity. Moscow; 2008. Russian.
2. Brovkina AF, Karmazanovskiy GG, Yatsenko OY, Moslekhi S. Sostoyanie zritel'nogo nerva pri otechnom ekzoftal'me oslozhnennom opticheskoy neyropathey (dannye KT issledovaniya). Meditsinskaya vizualizatsiya. 2008;3:74-7. Russian.
3. Brovkina AF, Yatsenko OY, Aubakirova AS. Metodika rascheta ob"ema orbital'noy klet-chatki, udalyaemoy pri dekompressivnoy operatsii u bol'nykh endokrinnoy oftal'mopatiey. Vestnik oftal'mologii. 2009;125(3):24-6. Russian.
4. Val'skiy VV. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike, planirovanii i otsenke effektivnosti lecheniya zabolovaniy organa zreniya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1998. Russian.
5. Anderson J, Thomas T. Orbital pseudotumour presenting as orbital cellulitis. CJEM. 2006;8(2):123-5.
6. Charvatova L, Plesnic J. Inflammatory pseudotumor of the orbit. Cesk. Slov. Oftalmol. 2005;61(2):119-22.
7. Darsaut TE, Lanzino G, Lopes MB, Newman S. An introductory overview of orbital tumors. Neurosurg. Focus. 2001;10(5).
8. Fondelli MP, Taccone A, De Marco R, Comelli A, Pelizza A. Current role of CT in pediatric ophthalmology. Radiol. Med. Torino. 1990;79(1-2):29-36.
9. Iqbal S, Khan Z, Jehangir N, Zaffar ul Islam. Etiological spectrum of proptosis. JPMI. 2009;23(1):65-9.
10. Kim UR, Khazaei H, Stewart WB, Shah AD. Spectrum of orbital disease in South India: an aravind study of 6328 consecutive patients. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2010;26(5):315-22.
11. Koki G, Sylla F, Traore J. Exophthalmia in children at the African Institute of Tropical Ophthalmology (AITO). Med. Trop. 2009;69(5):467-70.
12. Krymchantowski AV, Oliveira T, Bigal ME. Side-locked headache as the chief complaint of inflammatory orbital pseudotumor (myositic form): a case report. Headache. 2006;46(4):683-6.
13. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, Burrowes D. Ocular anatomy and cross-sectional imaging of the eye. Semin. Ultrasound. CT MR. 2011;32(1):2-13.
14. Mombaerts I, Goldschmeding R, Schlingemann RO, Koornneef L. What is orbital pseudotumor? Surv. Ophthalmol. 1996;41(1):66-78.
15. Muller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. Eur. J. Radiology. 2004;49(2):105-42.
16. O'brien CS, Leinfelder PJ. Unilateral Exophthalmos: Etiologic and Diagnostic Studies in Eighty-two Consecutive Cases. Trans Am. Ophthalmol. Soc. 1934;32:324-40.
17. Raskin EM, McCormik SA, Maher EA, Della Rocca RC. Granulomatous idiopathic orbital inflammation. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 1995;11(2):131-5.
18. Shields JA, Bakewell B, Augsburger JJ, Flanagan JC. Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies. Arch. Ophthalmol. 1984;102(11):1606-11.
19. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. Ophthalmology. 2004;111(5):997-1008.
20. Schlimper C, Sommer T, Flacke S, Wolff M, Schild H, Kreft B. Radiologic features of inflammatory pseudotumors. Rofo. 2005;177(11):1506-12.
21. Simcock PR, Rauz S, Barnes E, Kinnear P. Orbital myositis. Eye. 1995;9(5):666-8.
22. Weber AL, Jakobiec FA, Sabates NR. Pseudotumor of the orbit. Neuroimaging. Clin. N. Am. 1996;6(1):73-92.
23. Yan J, Qiu H, Wu Z, Li Y. Idiopathic orbital inflammatory pseudotumor in Chinese children. Orbit. 2006;25(1):1-4.

#### Библиографическая ссылка:

Яценко О.Ю. Псевдотумор орбиты: особенности изображений компьютерной томографии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-18. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-18.pdf> (дата обращения: 03.03.2016). DOI: 10.12737/18449.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ФОНЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ  
КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК  
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Р.Р. БЕРИХАНОВА, И.А. МИНЕНКО

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991*

**Аннотация.** Презентированы результаты проспективного, рандомизированного исследования 120 женщин, страдающих метаболическим синдромом, в возрасте от 45 до 50 лет. Оценивались уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола в динамике на фоне применения негормональных методов коррекции возрастных расстройств. По истечению шести месяцев терапии наиболее значимые изменения гормонального фона выявлены в основной группе пациенток, применявших нелекарственный комплекс (диетотерапия, психотерапия, физиолечение, лечебная физкультура) и перорально витаминно-минеральный комплекс: снижение уровня фолликулостимулирующего гормона на 35,2%, лютеинизирующего гормона – на 25,2%, повышение уровня эстрадиола на 76,3%. Полученные результаты демонстрируют положительное влияние комплексной негормональной коррекции климактерических расстройств у пациенток с метаболического синдрома на гормональный профиль, что позволяет говорить о ее патогенетической обоснованности.

**Ключевые слова:** Климактерический синдром, метаболический синдром, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол.

DYNAMICS OF THE SEXUAL HORMONES LEVEL ON THE BACKGROUND OF THE  
NON-HORMONAL CORRECTION OF CLIMACTERIC DISORDERS IN PATIENTS WITH  
THE METABOLIC SYNDROME

R.R. BERIHANOVA, I.A. MINENKO

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubeckaya str., 8, Moscow, 119991*

**Abstract.** The article presents the results of the randomized study with the participation of 120 women aged from 45 to 50 years with the metabolic syndrome. The authors determined the levels of the follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol in the dynamics on the background of the application of different combinations of the non-hormonal methods of the correction of the disorders depending on age. On the completion of six months of therapy substantial changes in the hormonal background are revealed in the basic group of patients receiving the non-hormonal complex (diet therapy, psychotherapy, physiotherapy, the therapeutic exercise) and the orally vitamin mineral complex: a decrease in the level FSG to 35,2%, LG- to 25,2%, raising the level of estradiol by 76,3%. The obtained results demonstrate the positive influence of the association of the alternative methods of the correction of climacteric disorders in patients with MS to the hormonal profile. This suggests the pathogenetic justification of the non-drug therapy.

**Key words:** climacteric syndrome, metabolic syndrome, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol.

**Введение.** Междисциплинарная проблема *метаболического синдрома* (МС) в настоящее время является особенно актуальной [4]. Климактерий ассоциирован с изменением гормонального фона, что проявляется в дефиците эстрадиола, повышении *фолликулостимулирующего гормона* (ФСГ) и *лютеинизирующего гормона* (ЛГ), снижении продукции в печени стероидсвязывающего глобулина, усилении андрогенного воздействия [1]. Негативное влияние возрастных гормональных сдвигов выражается в возникновении ранних (вазомоторных и психоэмоциональных), средневременных (урогенитальных) и поздних (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз) расстройств. Формируется менопаузальный метаболический синдром, базой которого является прогрессирующая инсулинорезистентность. Дисбаланс всех видов обменных процессов становится основой формирования порочного круга: метаболический синдром – климактерий.

Ключевым методом лечения возрастных нарушений является *менопаузальная гормонотерапия* (МГТ) [2, 3]. Однако наличие противопоказаний к МГТ, негативное отношение женщины, одновременный прием большого количества медикаментов ограничивают применение эстрогенсодержащих препаратов. Современные ориентиры на демедикализацию и снижение нежелательных эффектов полипрагма-

зии заставляют изыскивать эффективные нелекарственные способы коррекции климактерических расстройств у пациенток с метаболическим синдромом.

**Цель работы:** оценить влияние негормональной комплексной коррекции климактерических нарушений у женщин с метаболическим синдромом на уровень половых гормонов

**Материалы и методы исследования.** Проведено сравнительное клиническое исследование 120 женщин в возрасте 45-50 лет.

*Критерии включения:*

- женщины 45-50 лет в климактерическом периоде, страдающие метаболическим синдромом, установленным согласно критериям *International Diabetes Federation* (2005);
- отсутствие применение МГТ в анамнезе.

*Критерии исключения:*

- наличие у женщины острых заболеваний или хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественных или не верифицированных опухолей, тяжелой органной недостаточности; индивидуальной непереносимости физических факторов, компонентов витаминно-минерального средства.

Все пациентки дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Средний возраст женщин  $47,2 \pm 3,2$  года. Сформированы 3 равные группы по 40 пациенток в каждой. Группы были сопоставимы по социальному и образовательному уровням, возрасту, региону проживания, профилю *эстрагениальной патологии*.

В основной группе применялся нелекарственный комплекс (диетотерапия, психотерапия, физиолечение, лечебная физкультура) и перорально витаминно-минеральный комплекс. Пациентки первой группы сравнения использовали только нелекарственный комплекс. Во второй группе сравнения терапия ограничивалась приемом витаминно- минерального комплекса.

С помощью автоматического иммуноферментного анализатора «NexGen» («ADALTIS», Италия) в сыворотке крови с применением набора реактивов «Алкор Био» (Россия) определялись уровни ФСГ, ЛГ. Уровень эстрадиола исследовался с использованием диагностических ИФА наборов «ELISA's» («DRG», Германия). Исследование проводилось в динамике: до начала лечения и по истечению шести месяцев терапии.

Статистический анализ результатов исследования был осуществлен с использованием, стандартного пакета программ *Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel)* и «STATISTICA® for Windows 6.0». Количественные параметры представлены в работе в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – его стандартное отклонение. Достоверность различий между группами определялась по  $t$ -критерию *Стьюдента*. Рассчитывался коэффициент корреляции ( $r$ ). Статистически значимым принималось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исходные уровни ФСГ в основной группе, первой и второй группах сравнения были равны соответственно  $34,7 \pm 5,6$  мМЕ/мл,  $33,2 \pm 4,9$  мМЕ/мл и  $33,4 \pm 5,1$  мМЕ/мл. По истечению шести месяцев терапии в основной группе отмечено снижение уровня ФСГ до  $22,5 \pm 2,5$  мМЕ/мл, то есть на  $12,2$  мМЕ/мл ( $35,2\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ). Наименее значимое уменьшение данного показателя зафиксировано в первой группе сравнения – до  $29,9 \pm 2,2$  мМЕ/мл, что составило  $3,3$  мМЕ/мл ( $9,9\%$  от исходного) ( $p > 0,05$ ). Во второй группе сравнения уровень ФСГ по прошествии шести месяцев лечения оказался равным  $25,0 \pm 2,3$  мМЕ/мл, то есть регрессировал на  $8,4$  мМЕ/мл (на  $25,1\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ).

Стартовые уровни ЛГ в основной группе, первой и второй контрольных группах сравнения были также сравнимы:  $13,5 \pm 2,1$  мМЕ/мл,  $13,4 \pm 1,8$  мМЕ/мл и  $13,1 \pm 1,9$  мМЕ/мл. Через шесть месяцев терапии показатель максимально снизился в основной группе до  $10,1 \pm 1,7$  мМЕ/мл, то есть на  $3,4$  мМЕ/мл ( $25,2\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ). В первой группе сравнения по истечению шести месяцев терапии уровень ЛГ уменьшился до  $12,4 \pm 2,0$  мМЕ/мл, то есть на  $0,7$  мМЕ/мл ( $5,2\%$  от исходного) ( $p > 0,05$ ). Во второй группе сравнения указанный параметр через шесть месяцев приема витаминно- минерального комплекса снизился до  $11,2 \pm 1,8$  мМЕ/мл, то есть на  $1,9$  мМЕ/мл ( $14,5\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ).

Исходные уровни эстрадиола в основной группе, первой и второй группах сравнения составили  $233,3 \pm 25,5$  пмоль/л,  $239 \pm 28,9$  пмоль/л и  $241,1 \pm 28,4$  пмоль/л соответственно. После шести месяцев негормонального лечения в основной группе отмечено повышение уровня эстрадиола – до  $411,3 \pm 29,7$  пмоль/л, то есть на  $178,0$  пмоль/л ( $76,3\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ). При этом в первой группе сравнения данный показатель увеличился до  $283,4 \pm 27,8$  пмоль/л, то есть на  $43,6$  пмоль/л ( $18,2\%$  от исходного) ( $p > 0,05$ ). Во второй группе сравнения уровень эстрадиола прогрессировал до  $337,3 \pm 28,3$  пмоль/л, то есть на  $96,2$  пмоль/л (на  $39,9\%$  от исходного) ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования позволяют говорить о положительном влиянии негормональных способов коррекции климактерических нарушений на уровень половых гормонов у женщин с МС, что проявляется в достоверном снижении уровней ФСГ и ЛГ, повышении уровня эстрадиола. Комплексный подход, включающий применение немедикаментозного лечения в сочетании с пероральным приемом витаминно-минерального средства является наиболее эффективным в сравнении с применением данных методов по отдельности.

**Выводы.** Немедикаментозное воздействие в сочетании с приемом витаминно-минерального средства оказывает положительное регулирующее влияние на гормональный фон женщин с МС в климактерии, что особенно актуально при отсутствии возможности применения МГТ.

#### Литература

1. Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. Методические рекомендации. Санкт-Петербург: ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л, 2011. 76 с.
2. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Коренная В.В.. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 112 с.
3. Ольховская М.А., Сметник А.А. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов // Акушерство и гинекология. 2011. №6. С. 31–35.
4. Santos A.C., Severo M., Barros H. Incidence and risk factors for the metabolic syndrome in an urban South European population // Prev. Med. 2010. V.50, №3. P. 99–105.

#### References

1. Kuz'mina-Krutetskaya SR, Repina MA. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin. Metodicheskie rekomendatsii. Sankt-Petrburg: IZDATEL"STVO N-L; 2011. Russian.
2. Podzolkova NM, Kuznetsova IV, Korennaya VV. Gormonal'naya terapiya v peri- i postmenopauze: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian.
3. Ol'khovskaya MA, Smetnik AA. Selektivnye modulyatory estrogenovykh retseptorov. Akusherstvo i ginekologiya. 2011;6:31-5. Russian.
4. Santos AC, Severo M, Barros H. Incidence and risk factors for the metabolic syndrome in an urban South European population. Prev. Med. 2010;50(3):99-105.

---

**Библиографическая ссылка:**

Бериханова Р.Р., Миненко И.А. Динамика уровня половых гормонов на фоне негормональной коррекции климактерических нарушений у пациенток с метаболическим синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-19.pdf> (дата обращения: 15.03.2016). DOI: 10.12737/18600.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДИМЕБОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.В. МАЙОРОВА\*, Э.Ф. СТЕПАНОВА\*\*, А.А. ХАДАРЦЕВ\*\*\*

**РЕШЕНИЕМ РЕДАКЦИИ РАБОТА РЕТРАГИРОВАНА**

\* Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, г. Москва, Россия, 117198

\*\* Пятигорская государственная фармацевтическая академия,  
пр. Калинина, 11, г. Пятигорск-32, Ставропольский край, Россия, 357532

\*\*\* Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

**Аннотация.** В работе дана характеристика лекарственного препарата димебона, описаны различные пути доставки препарата к органам и тканям. Обоснована цель исследования – определение влияния геля димебона на течение воспаления у экспериментальных животных в сравнении с другими гелями. Определены критерии оценки и алгоритмы постановки эксперимента. Установлено отсутствие общетоксического действия гелей димебона, выраженность их противоотечного эффекта, составившего 77,04%, не уступающего таковому геля «Фенистил» и превосходящего действие геля с микрокапсулами димебона (69,63%). Это объяснено действием самого испытуемого димебона, поскольку эффективность гелевой основы в 3,2 раза уступала испытуемому гелю. Регенеративная активность геля с димебоном контролировалась временем отторжения ожогового струпа, которое было меньшим на 2 суток, чем при использовании «Фенистила» и на 4 суток, чем после геля с микрокапсулами димебона.

**Ключевые слова:** димебон, гель, воспаление, фенистил, чрескожные способы введения.

EFFICIENCY EVALUATION OF THE DIMEBON GEL IN EXPERIMENT

A.V. MA'OROVA\*, E.F. STEPANOVA\*\*, A.A. KHADARTSEV\*\*\*

\* Peoples' Friendship University of Russia, Mikluho-Maklaya str., 6, Moscow, Russia, 117198

\*\* Pyatigorsk State pharmaceutical Academy, pr. Kalinina, 11, Pyatigorsk-32, Stavropol region, Russia, 357532

\*\*\* Tula State University, Medical Institute Boldina str., 128, Tula, Russia, 300028

**Abstract.** The article presents the characteristics of the Dimebon drug, different ways of drug delivery to organs and tissues. The purpose of this study was to determine the Dimebon gel effect on inflammation in experimental animals in comparison with other gels. It was found the criteria of evaluation and formulation of algorithms experiment. It was revealed the absence of systemic toxicity of the Dimebon gel, the severity of their decongestant effect (77.04%) and a superior action with microcapsules Dimebon (69.63%). The Dimebon gel is not inferior to the Fenistil gel. This is explained by the action of the test Dimebon, because the effectiveness of gel base in 3,2 times is inferior to the subject gel. Regenerative activity the Dimebon gel is controlled burn time of rejection of the scab, which was lower by 2 days than when using the Fenistil gel and 4 days after the Dimebon gel microcapsules.

**Key words:** the Dimebon, gel, inflammation, the Fenistil, transdermal routes of administration.

**Введение.** Эффективность многих лекарственных препаратов с противовоспалительным, антигистаминным, антисеротониновым действием оставляет желать лучшего. Поэтому постоянно испытываются свойства известных препаратов, одним из которых является димебон. Димебон представляет собой 9-[2-(2-метилперидил-5)-этил]-3,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-гамма-карболина гидрохлорид, разрешен Фармакологическим комитетом Минздрава СССР (8/IV 1982 г., протокол №8) для медицинского применения в качестве лекарственного препарата. Димебон блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы и как антагонист гистамина в опытах на морских свинках превосходит дипразин (пипольфен) в 1,5 раза, димедрол в 74 раза, диазолин в 232 раза; при введении внутрь он эффективнее фенкарولا и сопоставим с кетотифеном (задитеном). Проявляет выраженный антисеротониновый эффект, несвойственный кетотифену и фенкаролу, противовоспалительным, антибрадикининовым, антисеротониновым, местноанестезирующим действиями [4, 6].

Известны способы доставки лекарственных веществ к органам и тканям: пероральные, парентеральные (внутривенные, внутримышечные, подкожные, эндолимфатические и др.) Каждый способ имеет свои преимущества и недостатки, в том числе и способ транскутанного, чрескожного введения лекарственных веществ. Транскутанное проведение оптимизируется различными физическими способами (электроионофорез, лазерофорез, ультразвуковой фонофорез и др.) [2, 7, 8, 10, 11]. В то же время издавна ис-

пользуется чрескожное введение препаратов при помощи гелевых лекарственных форм (с пенетрантами или без них), широко используемых в косметологии, ревматологии, кардиологии [1, 3, 5, 12].

**Цель работы** – установить характер влияния геля *димебона* – на течение воспаления (противоотечного, местно раздражающего и регенеративного действия) у экспериментальных животных.

**Объекты и методы исследования.** Проведено 9 серий экспериментов (3 серии на мышах – традиционный гель в разных дозах, 3 серии на мышах – гель с микрокапсулами в разных дозах, 3 серии – гелевая основа в разных дозах). Рассчитывали острую токсичность, соблюдая рекомендации государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [9].

1. **Оценка выживаемости мышей.** При изучении острой токсичности образцов гелей *димебона*, их наносили наружно при накожном применении. Определение острой токсичности проводили по методу Кербера, описанному в официальном руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

У животных снимали шерстный покров на поверхности спины, площадью 100 мм<sup>2</sup>. предварительно состригали шерстяной покров, затем безопасной бритвой сбривали его так, чтобы длина волосков не превышала 1 мм. После этого остатки шерсти снимали влажной салфеткой. Образцы геля и гелевую основу в соответствующем объеме наносили тонким слоем в максимальной дозе 5 г/кг массы животного, что в десять раз превышает дозы наружных лекарственных форм (мазей, гелей) применяемых в медицине.

Критериями оценки острой токсичности служили картина интоксикации и выживаемость животных в течение 48 часов. Дальнейшее наблюдение проводили в течение 2-х недель, причем в первый день после нанесения животные находились под непрерывным наблюдением. Для определения действия гелевой основы на организм мышей, проводили параллельные исследования с использованием гелевой основы в эквивалентном количестве.

2. **Расчет среднесмертельной дозы.** Среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ) рассчитывалась путем оценки смертности животных в течение последующих 48 часов, причем первые 6 часов после нанесения образцов геля проводилось непрерывно.

На подготовленный участок спины мышам наносили исследуемые образцы гелей 5000 мг/кг, 2500 мг/кг и 1250 мг/кг, что соответствует 0,1 г, 0,05 г и 0,025 г на одну мышь весом 20 г соответственно. Для определения действия гелевой основы на организм мышей, проводили параллельные исследования с использованием гелевой основы в эквивалентном количестве.

3. **Местно-раздражающее (кожно-раздражающее) действие.** Эффект разработанных гелей определяли *in situ*, и *in vivo*. Работа *in situ* выполнялась на 18 куриных эмбрионах белых кур породы *Leggrop* возрастом 9-10 суток, содержащихся в течение 7 дней в термостате  $t$  37,8°C, при постоянной относительной влажности воздуха 62,5%.

Оценку раздражающего действия гелей проводили тестом на хорион-аллантаиновой оболочке куриного эмбриона, ХЕТ-КАМ тест. Вещество тестировали в 18 повторах: 12 – опыт, 6 – контроль. Работа выполнялась на 18 куриных эмбрионах белых кур породы *Leggrop* возрастом 9-10 суток, содержащихся в течение 7 дней в термостате при температуре 37,8°C, при постоянной относительной влажности воздуха 62,5%. Перед началом работы яйцо укрепляли на фиксирующей подставке тупым концом вверх; скорлупу вскрывали в центре тупого конца, освобождали от скорлупы всю воздушную камеру, после чего поверхность открытой воздушной камеры смачивали изотоническим раствором натрия хлорида (0,89%) с  $t$  37°C. После этого яйцо помещали в термостат на 30 минут, затем раствор отсасывали микропипеткой, удаляли увлажненную жесткую оболочку из-под скорлупы, без повреждения нежной хорион-аллантаиновой оболочки. Наносили подогретый до 37°C гель в дозе 0,3 г и наблюдали за действием вещества 240 секунд.

Опыты *in vivo* проводились на 29 морских свинок, массой 350-400 г, содержащихся на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха 22±2°C, 12-ти часовая синхронизированная смена светового периода, комбинированный корм и воду животные получали *ad libitum*.

Разработанные гели испытывали на слизистой оболочке глаза морских свинок, нанося на передний сегмент глаза, после чего делали окончательное заключение. Индекс раздражающего действия оценивали интегрально: суммировали степень отека и покраснения (гиперемии).

4. **Оценка противоотечного действия.** Острую воспалительную реакцию (отек) воспроизводили интарплантарным введением животным раствора гистамина гидрохлорида в объеме 0,1 мл 0,1% раствора дорсовентрально, в правую заднюю лапку крысы. Исследуемые образцы гелей с *димебоном* местно наносили на лапку в количестве 250 мг. Повторное измерение объема лапки крысы проводили спустя каждые 10 минут, отслеживая развитие пика отека, фиксировали пик отека, окончательное измерение объема лапки проводили три часа, на стадии затухания острого экссудативного воспаления лапки крысы. Прирост объема лапки составлял степень выраженности стадии экссудации.

Выраженность экссудативного воспаления оценивали онкометрически в максимуме объема при данной модели (через 30 мин.) и через 3 часа после индукции воспаления гистамином. Измеряли объем

лапки в динамике механическим онкометром по А.С. Захаревскому. Противовоспалительную эффективность исследуемых образцов гелей рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{v_k - v_0}{v_k} \times 100 \% \quad ; \quad (4)$$

где:  $P$  – процент угнетения воспаления,

$v_k$  – среднее увеличение объема отека лапки в контроле,

$v_0$  – среднее увеличение объема отека лапки у леченых животных.

5. **Моделирование термического ожога кожи морских свинок.** Животным за сутки до опыта тщательно выстригался участок кожи в верхней части туловища. Перед нанесением ожога животные наркотизировались внутрибрюшинным введением хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг, фиксировались. Для ограничения площади ожога на опытный участок кожи накладывался лист фольги с отверстиями одинакового размера (1×1 см), начальная площадь ожога, таким образом, составляла 100 мм<sup>2</sup>. Затем наносили термический ожог контактным способом; температура составляла 100 °С, время воздействия 10 сек. Таким образом, достигались ожоги одинакового размера и степени тяжести.

Критерием развития патологического процесса и проявления репаративных свойств исследуемых образцов гелей служили следующие показатели: измерение площади раны, динамика регенерации, время отторжения струпа, общее состояние животных, визуальная оценка состояния самого дефекта и окружающих тканей. Проводилось компьютерное микрофотографирование кожных дефектов с использованием компьютерной программы *Intel<sup>(R)</sup> Play(tm) QX3(tm) Computer Microscope*.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых рядов. Результаты опытов сравнивали с исходными показателями, с животными, не получившими лечения. Расчёты результатов проводились в пакете компьютерной программы *Microsoft Excel 2000*. Изменения исследуемых показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение.

1. **Изучение общетоксического действия разработанных лекарственных форм.** Для исследования использовали разработанные гели с *димебоном*: традиционным и с микрокапсулами. Эксперименты проводили по методу Кербера на мышах массой 20±1,0 г. Острую токсичность определяли по оценке выживаемости мышей и по рассчитанной среднесмертельной дозе.

При определении острой токсичности в течении 14 дней наблюдали за изменениями общего состояния мышей (внешний вид, поведенческая реакция, их активность, частота дыхания, состояние рефлекторной деятельности, пробы на болевое раздражение, потребление пищи) и гибелью животных. В первые 6 часов наблюдение за животными проводилось непрерывно. Изменений со стороны поведения животных не происходило, что говорило об их нормальном самочувствии.

В первые 6 часов и в последующие 48 часов определялась также среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ), рассчитываемая путем оценки смертности животных. Гибели животных не наблюдалось и в этот промежуток времени осуществлялось наблюдение за животными. Изучались – двигательная активность, наличие или отсутствие судорог, координация движений, оценивались реакция на раздражители, тонус скелетной мускулатуры; дыхание; обращалось внимание на состояние кожных покровов, шерсти и окраски видимых слизистых оболочек; наблюдали за потреблением воды и пищи; изменениями в массе тела. Заметных отклонений по сравнению с контрольной группой животных выявлено не было.

В группе животных, получивших образцы геля с *димебоном* и гелевой основы наружно, гибели отмечено не было, токсичность образцов гелей при накожном применении отсутствует. Летальная доза, обеспечившая гибель всех экспериментальных животных при данном способе введения не установлена. Исследования продемонстрировали, что образцы гелей с *димебоном* по *Hodge* и *Stern* и классификации К.К.Сидорова при накожном способе введения соответствуют классу IV – безопасное средство.

2. **Определение раздражающей активности гелей с *димебоном*.** Изучение раздражающего действия гелевых композиций с *димебоном* проведено в 2 этапа: *in situ* и *in vivo*.

2.1. **Оценка раздражающего действия *in situ*.** Оценку раздражающего действия гелей *in situ* при использовании методики ХЕТ-КАМ тест на хорион-аллантаиновой оболочке куриного эмбриона. Результаты приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при нанесении на хорион-аллантаиновую оболочку куриного эмбриона гелей с *димебоном* в трех случаях из шести не наблюдалось никаких изменений хорион-аллантаиновой оболочки, а в трех случаях наблюдалось сужение сосудов с временной остановкой кровообращения в отдельных капиллярах. Это соответствует 2 классу по степени раздражения, коэффициент раздражающего воздействия 1,5±0,548. При исследовании геля с микрокапсулами *димебона* и гелевой основы получены аналогичные результаты, что соответствует по степени раздражения 2 классу, коэффициент раздражающего



воздействия  $1,5 \pm 0,548$ . Обсуждая полученные результаты эксперимента, следует, что наличие незначительного раздражающего действия обусловлено свойствами гелевой основы.

Таблица 1

**Степень раздражающего действия образцов гелей и гелевой основы на хорион-аллантаисную оболочку**

№ опыта	Класс соединений по степени раздражения		
	Гель с димебоном	Гель димебона с микрокапсулами	Гелевая основа
1	2,0 слабая	2,0 слабая	2,0 слабая
2	2,0 слабая	1,0 отсутствие раздражения	1,0 отсутствие раздражения
3	1,0 отсутствие раздражения	2,0 слабая	1,0 отсутствие раздражения
4	1,0 отсутствие раздражения	1,0 отсутствие раздражения	1,0 отсутствие раздражения
5	2,0 слабая	2,0 слабая	2,0 слабая
6	1,0 отсутствие раздражения	1,0 отсутствие раздражения	2,0 слабая
Среднее значение	1,5	1,5	1,5
Стандартное отклонение	0,547723	0,547723	0,547723

Результаты свидетельствуют о том, что тестируемое вещество в соответствующих концентрации не обладает выраженным токсическим и раздражающим действием на слизистые оболочки млекопитающих и может быть допущено к дальнейшим исследованиям на теплокровных животных по схеме *Spielmann* и соавт.

2.2. *Оценка раздражающего действия in vivo*. Индекс раздражающего действия оценивали интегрально: суммировали степень отека и покраснения (гиперемии). Результаты раздражения конъюнктивы млекопитающих оценивались по 5 балльной шкале. Наиболее высокая оценка первичного раздражения – 8. Индекс первичного раздражения определялся соотношением между площадью, захваченной эритемой и отеком на опытной слизистой оболочке конъюнктивы и площадью контрольной группы. В табл. 2 приведены критерии оценки.

Таблица 2

**Критерии раздражающего действия *in vivo***

Баллы	Гиперемия:	Баллы	Образование отека
0	эритема отсутствует	0	отсутствует
1	очень слабая эритема	1	очень слабый
2	хорошо выраженная эритема	2	слабый
3	умеренная или сильная эритема	3	умеренный
4	сильная эритема и слабо выраженное образование ожогового струпа	4	сильный

Слабыми раздражителями кожи и слизистой оболочки являются лекарственные вещества, с индексом раздражающего действия равного 1-2, индекс 3-5 характерен для лекарственных средств с умеренным раздражающим действием. Сильное раздражающее действие оказывают препараты с индексом 6-8. Оценка первичного раздражения проводилась через 30 секунд, 2 минуты, 6 часов и 24 часа. Вторым глаз животного служил контролем. Результаты исследований приведены в табл. 3.

Значение раздражающего действия традиционного геля с *димебоном* было получено в опыте №1, 2, 3: отек составлял через 30 секунд (на 1 минуте)  $0,33 \pm 0,577$  балла, гиперемия так же  $0,33 \pm 0,577$  балла, в сумме 0,66 балла на 30 секунде, что соответствует параметрам слабого раздражающего действия. Через 2 минуты раздражающее действие составило отек  $1,0 \pm 0,0$  и гиперемия  $1,0 \pm 0,0$ , в сумме этот показатель равен 2 баллов, что соответствует слабому раздражающему действию.

Значение раздражающего действия геля с микрокапсулами димебона было получено в опыте №4, 5, 6: отек составлял через 30 секунд (на 1 минуте)  $1,0 \pm 0,0$  балла, гиперемия так же  $1,0 \pm 0,0$  балла, в сумме 2,0 балла на 30 секунде, что соответствует параметрам слабого раздражающего действия. Через 2 минуты раздражающее действие составило отек  $2,0 \pm 0,0$  и гиперемия  $2,33 \pm 0,577$ , в сумме этот показатель равен 4,33 баллов, что соответствует умеренному раздражающему действию.

Значение раздражающего действия гелевой основы было получено в опыте № 7, 8, 9: отек составлял через 30 секунд (на 1 минуте)  $0,33 \pm 0,577$  балла, гиперемия так же  $0,33 \pm 0,577$  балла, в сумме 0,66 балла на 30 секунде, что соответствует параметрам слабого раздражающего действия. Через 2 минуты раздражающее действие составило отек  $1,0 \pm 0,0$  и гиперемия  $1,0 \pm 0,0$ , в сумме этот показатель равен 2 баллов, что соответствует слабому раздражающему действию.

Таблица 3

**Оценка раздражающей активности образцов гелей с димебоном и гелевой основы на передний сегмент глаза морских свинок**

Действие № опыта	Отек		Гиперемия	
	30 секунд	2 минуты	30 секунд	2 минуты
Гель с димебоном				
1.	1	1	1	1
2.	0	1	0	1
3.	0	1	0	1
Среднее значение	0,33	1,0	0,33	1,0
Стандартное отклонение	0,577	0,0	0,577	0,0
Гель димебона с микрокапсулами				
4.	1	2	1	2
5.	1	2	1	3
6.	1	2	1	2
Среднее значение	1,0	2,0	1,0	2,33
Стандартное отклонение	0,0	0,0	0,0	0,577
Гелевая основа				
7.	0	1	0	1
8.	1	1	1	1
9.	0	1	0	1
Среднее значение	0,33	1,0	0,33	1,0
Стандартное отклонение	0,577	0,0	0,577	0,0

Таким образом, экспериментальные данные позволили сделать вывод о том, что традиционный гель с димебоном и гелевая основа при применении на слизистую оболочку обладают слабым раздражающим действием. Гель с микрокапсулами димебона обладает умеренным раздражающим действием. Увеличение раздражающей активности геля с микрокапсулами димебона, по-видимому, можно объяснить механическим раздражением конъюнктивы глаза присутствующими в нем частицами.

**3. Оценка противоотечного действия образцов гелей с димебоном.** Противоотечное действие гелей оценивали по динамике развития моделированного отека конечности крыс. В качестве препарата сравнения использовали антигистаминный гель «Фенистил». Для сравнения изучали влияние на воспалительный процесс гелевой основы. В ходе исследования было обнаружено, что изучаемый традиционный гель с димебоном обладал выраженной противоэкссудативной активностью, достоверно не отличаясь от классического противоаллергического препарата – геля «Фенистил» (табл. 4).

Начальный объем лапки животных с отеком, не получившими лечения составил  $0,93 \pm 0,24$  мл, пик отека состоялся через 40 мин  $2,06 \pm 0,084$  мл, окончательный объем лапки составил  $1,12 \pm 0,097$ . Прирост объема лапки не леченных животных составил на пике отека  $1,13 \pm 0,03$ , через 3 часа прирост объема лапки от начального объема составил  $0,19 \pm 0,02$  мл.

Объем лапки животных с моделированным отеком, получивших гелевую основу, составил в начале опыта  $0,96 \pm 0,044$  мл, пик отека состоялся через 40 мин и составил  $2,04 \pm 0,21$  мл, окончательный объем

лапки через 3 часа составил  $1,18 \pm 0,076$  мл. Прирост объема лапки животных составил на пике отека  $1,08 \pm 0,018$  мл, через 3 часа прирост объема лапки от начального объема составил  $0,22 \pm 0,02$  мл.

При применении геля с микрокапсулами пик отека состоялся через 40 мин. Объем лапки животных с моделированным отеком, составил в начале опыта  $1,03 \pm 0,053$  мл, на пике отека объем лапки составил  $1,41 \pm 0,063$  мл, окончательный объем лапки через 3 часа составил  $1,12 \pm 0,054$  мл. Прирост объема лапки животных составил на пике отека  $0,38 \pm 0,015$  мл, через 3 часа прирост объема лапки от начального объема составил  $0,11 \pm 0,008$  мл.

Таблица 4

**Динамика воспалительного отека, полученная по объему вытесненной воды  
в абсолютных единицах (мл)**

Группы животных	Объем лапки исходный	Время пика отека	Объем лапки на пике	Объем лапки через 3 часа
Не леченные животные, $n=6$	$0,93 \pm 0,24$	40мин	$2,06 \pm 0,084$	$1,12 \pm 0,097$
Животные, получившие гель с димебоном, $n=6$	$1,15 \pm 0,04$	30мин*	$1,54 \pm 0,045$	$1,18 \pm 0,058$
Животные, получившие гель с микрокапсулами димебона $n=6$	$1,03 \pm 0,053$	40мин	$1,41 \pm 0,063$	$1,12 \pm 0,054$
Животные, получившие гелевую основу, $n=6$	$0,96 \pm 0,044$	40мин	$2,04 \pm 0,21$	$1,18 \pm 0,076$
Животные, получившие гель «Фенистил», $n=6$	$0,98 \pm 0,238$	30мин*	$1,29 \pm 0,053$	$1,03 \pm 0,074$

Примечание: \* – показатель достоверности отличий к объему лапок на исходном уровне к группе не леченных животных (контроль)

Противоотечное действие традиционного геля с *димебоном* наиболее выражено: прирост объема лапки в этой группе составил 27,9%, что не уступает действию геля «Фенистил». Через 3 часа прирост объема лапки составил 2,14%, что достоверно отличалось от показателей опытных групп животных, получивших препарат сравнения – «Фенистил» 4,2%.

Противовоспалительная местная эффективность геля с димебоном составила 77,04 %, что не уступает гелю «Фенистил». Противовоспалительная эффективность геля с микрокапсулами димебона при местном применении составила 69,63%. Это можно объяснить пролонгированным высвобождением действующего вещества из микрокапсул.

Противовоспалительная активность геля обеспечивается входящим в его состав действующим веществом, это объясняется тем, что гелевая основа в эквивалентной дозе проявила эффективность в 3,2 раза меньше.

**4. Изучение регенеративной активности гелей с димебоном.** Ежедневно, после нанесения на спинку морских свинок ожоговой раны, проводили измерение площади ожоговой поверхности. Проводилось ежедневное лечение до полного заживления. Животные были разделены на 4 группы:

- 1 группа – традиционный гель димебона,
- 2 группа – гель с микрокапсулами димебона,
- 3 группа – гелевая основа,
- 4 группа – препарат сравнения гель «Фенистил».

Контрольную группу составляли не леченные животные.

Время отхождения ожогового струпа свидетельствовало о процессе формирования капиллярной сети. Величина регенерации эпителиальной ткани рассчитывалась исходя из процента заживления, что определяло степень формирования нормальных кожных покровов на месте поврежденных. Вычислялась разница между начальной и конечной площадью через 7 и 14 дней (табл. 5).

Формирование капилляров в группе животных, получивших традиционный гель *димебона*, произошло на 4 сутки. Этот показатель превосходил показатель противоаллергического средства «Фенистил» на 2 суток. В группе, получившей гель с микрокапсулами *димебона*, струп отошел на 8 сутки. Капилляроукрепляющий эффект обусловлен входящим в гели действующим компонентом. В группе животных, получивших гелевую основу, отторжение струпа произошло на 8 сутки. Отторжение струпа в группе не леченных животных произошло на 10 сутки.

**Оценка регенеративной активности гелей**

Группы животных	Время отхождения струпа, сутки	Площадь ожога мм <sup>2</sup>		% заживления и <i>P</i> к контролю	
		7 сутки	14 сутки	7 сутки	14 сутки
Не леченные животные, <i>n</i> =4	10 сутки	84,25±4,35	69,5±3,79	15,75	30,5
Животные, получившие гель с димебоном, <i>n</i> =4	4 сутки	48,5±4,43	13,25±1,5	51,5	86,75
Животные, получившие гель с микрокапсулами димебона, <i>n</i> =4	8 сутки	64,25±2,63	35,25±2,51	35,75	64,75
Животные, получившие гелевую основу, <i>n</i> =4	8 сутки	68,5±4,12	51,0±1,15	31,5	49,0
Животные, получившие гель «Фенистил», <i>n</i> =4	6 сутки	65,25±3,40	40,75±1,50	34,75	59,25 <i>p</i> <0,01

**Заключение.** Таким образом, лекарственный препарат *димебон* в виде геля обеспечивает противоотечный и регенерирующий противовоспалительный эффект, превосходящий действие других лекарственных форм *димебона*, а также фенистила. Он не обладает общетоксическим действием, а слабое раздражающее влияние связано с характеристиками гелевой основы.

**Литература**

1. Беляева Е.А., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Новая технология безопасности аналгетической терапии при осложненном остеопорозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №3. С. 122–124.
2. Бехтерева Т.Л., Борисова О.Н., Вигдорчик В.И., Корякин А.А., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Обоснование способа электролазерной миостимуляции и лазерофореза // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т.11, №1-2, С. 66–68.
3. Выбор оптимальной композиции вспомогательных веществ дерматологических лекарственных форм с димебоном: биофармацевтические исследования *in vitro* / Корянова К.Н. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 41–45.
4. Ильюченко Т.И., Матвеева И.А. Димебон – новый антигистаминный препарат // Новые лекарственные препараты 1989. №4. С. 12–14.
5. Перспективы использования дерматологических лекарственных форм с димебоном в косметологии / Корянова К.Н. [и др.] // Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, №3. С. 132–133.
6. Разработка дерматологических лекарственных форм с димебоном / Корянова К.Н. [и др.]. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорск: ГФА, 2011. Вып. 66. С. 276–278.
7. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функции кожи // Фундаментальные исследования. 2006. №9. С. 69.
8. Тутельянов В.А., Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Фудин Н.А., Кидалов В.Н., Карташова Н.М., Чуб С.Г., Наумова Э.М., Якушина Г.Н., Олейникова М.М., Валентинов Б.Г., Митрофанов И.В. Теория и практика восстановительной медицины. Тула, Т. 1, 2004.
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 458 с.
10. Хадарцев А.А. Избранные технологии немедикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под. Ред. Фудина Н.А. Тула, 2009.
11. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, №1. С. 92–95.
12. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундаментальные исследования. 2012. №2-4. С. 371-375.

**References**

1. Belyaeva EA, Kupeev VG, Khadartsev AA. Novaya tekhnologiya bezopasnosti analgeticheskoy terapii pri oslozhnennom osteoporoze. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):122-4. Russian.
2. Bekhtereva TL, Borisova ON, Vigdorichik VI, Koryakin AA, Fudin NA, Khadartsev AA. Obosnovanie sposoba elektrolazernoy miostimulyatsii i lazeroforeza. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(1-2):66-8. Russian.
3. Koryanova KN, et al. Vybór optimal'noy kompozitsii vspomogatel'nykh veshchestv dermatologicheskikh lekarstvennykh form s dimebonom: biofarmatsevticheskie issledovaniya in vitro. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;5:41-5. Russian.
4. Il'yuchenok TI, Matveeva IA. Dimebon – novyy antigistaminnyy preparat. Novye lekarstvennye preparaty 1989;4:12-4. Russian.
5. Koryanova KN, et al. Perspektivy ispol'zovaniya dermatologicheskikh lekarstvennykh form s dimebonom v kosmetologii. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;13(3):132-3. Russian.
6. Koryanova KN, et al. Razrabotka dermatologicheskikh lekarstvennykh form s dimebonom / Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii: sb. nauch. tr. Pyatigorsk: GFA, 2011; 66:276-8. Russian.
7. Ryazanova E.A., Khadartsev A.A. Lazeroforez gialuronovoy kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noy terapii anrusheniy funktsii kozhi. Fundamental'nye issledovaniya. 2006;9:69. Russian.
8. Tutel'yanov VA, Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VM, Fudin NA, Kidalov VN, Kartashova NM, Chub SG, Naumova EM, Yakushina GN, Oleynikova MM, Valentinov BG, Mitrofanov IV. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Tula; 2004. Russian.
9. Khabriev RU. Rukovodstvo po eksperimental'nom (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow; 2005. Russian.
10. Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii nemedikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine. Pod red. Fudina NA. Tula; 2009. Russian.
11. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronateriya v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):92-5. Russian.
12. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;2-4:371-5. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Майорова А.А., Степанова Э.Ф., Хадарцев А.А. Оценка эффективности геля димебона в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-20.pdf> (дата обращения: 21.03.2016). DOI: 10.12737/18598.

ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ  
РИГИДНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО  
АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА

И.В. ДОРОГОВА\*, Л.Ф. БАРТОШ\*, В.А. ТИПИКИН\*, В.Д. УСАНОВ\*\*, Д.Ю. БОЧАРНИКОВ\*\*\*

\* Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Стасова 8А, г. Пенза, Россия, 440060

\*\* Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет. Медицинский институт», Министерство образования и науки Российской Федерации, ул. Красная, 40, г. Пенза, Россия, 440026

\*\*\* Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской родильный дом», проспект Победы 122, г. Пенза, Россия, 440066

**Аннотация.** Целью исследования является изучение особенностей параметров центрального артериального давления и показателей ригидности сосудов у беременных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна. Суточное мониторирование артериального давления и сомнографическое обследование были проведены 43 беременным. Средний возраст составил 28,9±5,7 года, срок беременности – 32,4±4,3 недели. Суточное мониторирование артериального давления выполнялось с использованием системы *BPLab Vasotens* (ООО «Петр Телегин», Россия). Прибор позволяет определять время распространения отраженной волны, индекс аугментации в плечевой артерии и аорте, параметры центрального артериального давления. Для проведения сомнографии использовался аппарат *Sleeptrek3* (США). При проведении сомнографического исследования синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна выявлен у 55,8% беременных, из них у 66,7% определялась артериальная гипертензия. У женщин с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна чаще встречался тип профиля «нон-диппер», «найт-пикер»; показатели центрального артериального давления и ригидности сосудов были достоверно выше, чем у беременных без сомнографического исследования синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна. Выявлена взаимосвязь между периферическим индексом аугментации *AIx* и показателями САДао, ДАДао. У беременных с сомнографическим исследованием синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна синдром задержки внутриутробного роста встречался в 33,3%, в группе сравнения – в 15,8%. Выводы. Суточное мониторирование центрального АД и показателей ригидности сосудов позволяет выявить различия параметров у беременных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна и без него. Беременные с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна имеют больше факторов риска неблагоприятных исходов беременности. Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна является значимым предиктором задержки внутриутробного роста плода.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия у беременных, суточное мониторирование центрального давления, индекс аугментации, время распространения отраженной волны, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

PARAMETERS OF CENTRAL BLOOD PRESSURE AND VESSELS RIGIDITY IN PREGNANT  
WOMEN WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA-HYPOPNEA

I.V. DOROGOVA\*, L.F. BARTOSH\*, V.A. TIPIKIN\*, V.D. USANOV\*\*, D.Y. BOCHARNIKOV\*\*\*

\* *Penza Institute of Advanced Medical Studies, Stasov str., 8A, Penza, 440060, Russia*

\*\* *Penza State University, Medical Institute, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia*

\*\*\* *City Maternity Hospital, Victory av., 122, Penza, Russia, 440066, i.dorogova@mail.ru*

**Abstract.** The objective of this research is to study the characteristics of parameters of central arterial pressure and indices of blood vessels rigidity in pregnant women with obstructive sleep apnoea-hypopnea. 24-hours monitoring of blood pressure and somnography tests were conducted on 43 pregnant, the average age was 28,87±5,72 years, the pregnancy – 32,43±4,25 weeks. ABPM was performed using *BPLabVasotens* system («PetrTelegin», Russia). The device allows to determine the propagation time of the reflected wave, augmentation index in the brachial artery (*AIx*) and aortic (*AIxao*), the parameters of the central blood pressure. Somnography was performed using portable unit *Sleeptrek3* (USA). Sonographic studies of obstructive sleep apnoea-hypopnoe were determined arterial hypertension in 55.8% of pregnant women, of whom 66.7% In women with obstructive sleep apnoea-hypopnoe more frequent profile type "non-dipper", "night-piker", the indices of central

BP and vascular stiffness were significantly higher than in pregnant women without obstructive sleep apnea-hypopnoea. The correlation between peripheral augmentation index (AIx) and indicators SBPao and DBPao was found. Pregnant women with obstructive sleep apnea-hypopnoea had the syndrome of intrauterine growth retardation in 33.3% in the comparison group at 15.8%. Conclusions. 24-hour monitoring of central blood pressure and indicators of blood vessels rigidity allows to detect differences of parameters in pregnant women with and without obstructive sleep apnea-hypopnoea. Pregnant with obstructive sleep apnea-hypopnoea have more risk factors for adverse pregnancy outcomes. obstructive sleep apnea-hypopnoea remains a significant predictor of intrauterine growth retardation.

**Key words:** hypertension in pregnancy, ambulatory blood pressure monitoring, central blood pressure monitoring, augmentation index, the propagation time of the reflected wave, obstructive sleep apnea-hypopnea.

**Введение.** Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) является распространенным, но часто нераспознанным состоянием у женщин детородного возраста, которое может иметь серьезные неблагоприятные последствия для их здоровья. По данным эпидемиологических исследований, в которых применялось сомнологическое обследование, частота СОАГС в популяции женщин репродуктивного возраста составляет 2-5% [3]. Существуют данные, что его частота возрастает во время беременности. Гормонально-индуцированное увеличение кровенаполнения капилляров слизистой оболочки на протяжении всех дыхательных путей способствует сужению их просвета. Вследствие отека уменьшается размер голосовой щели, возникает заложенность носа, что приводит к храпу. В исследовании *L. Lamberg* (2006) показано, что у 7% из опрошенных беременных отмечалось появление храпа уже в I триместре [4]. В настоящее время в литературе имеется ограниченное число публикаций по изучению СОАГС во время беременности, однако некоторые авторы связывают его с такими акушерскими осложнениями, как преэклампсия, синдром задержки внутриутробного роста (ЗВУР) и антенатальная гибель плода. Исследование *K.A. Franklin* и соавт. (2000) показали, что СОАГС само по себе является независимым фактором риска развития преэклампсии и других осложнений беременности [5].

**Цель исследования** – изучить особенности параметров центрального артериального давления и показателей ригидности сосудов у беременных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна.

**Материалы и методы исследования.** Суточное мониторирование артериального давления и полисомнографическое исследование были проведены 43 беременным в третьем триместре. Средний возраст составил  $28,9 \pm 5,7$  года, срок беременности –  $32,4 \pm 4,3$  недели, средний вес –  $86,1 \pm 15,7$  кг, средняя прибавка веса во время гестации –  $8,32 \pm 4,58$  кг и рост беременных –  $165,7 \pm 6,5$  см.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось на аппарате *BPLab Vasotens* (ООО «Петр Телегин», Россия). Прибор соответствует международным стандартам точности для осциллометрических регистраторов артериального давления (АД) и рекомендован к применению у беременных [6]. Процедура мониторинга и анализа результатов СМАД соответствовала принятым стандартам. Интервалы между измерениями составляли 30 минут. Определялись следующие показатели: центральное/аортальное систолическое АД (САДао), центральное диастолическое (ДАДао), центральное среднее АД (СрАДао) в дневные часы (день) и ночные (ночь), время распространения отраженной волны (*RWTT*), индекс аугментации в плечевой артерии (*AIx*) и аорте (*AIxaо*) также в дневные и ночные часы, степень ночного снижения (СНС) САДао (24) и ДАДао (24).

ЭхоКГ-исследование выполняли по стандартной методике на аппарате *VIVID-7 Demension* (GE, США). Проводилось скрининговое сомнографическое исследование с измерением и записью физиологических данных во время сна с помощью сомнографа *Sleeptrek 3* (США). Использовалась классификация степени тяжести респираторных нарушений Американской Академии Медицинских стандартов сна по величине индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), медианы (*Me*) и квартилей ( $P25\%$ ;  $P75\%$ ). Используются методы параметрической и непараметрической статистики. При статистическом анализе данных использовался метод сравнения несвязанных выборок – тест Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (*r*).

**Результаты и их обсуждение.** При проведении сомнографического исследования СОАГС ИАГ  $>5$  был выявлен у 24 (55,8%) беременных женщин, из них у 16 (66,7%), по данным СМАД, определялась артериальная гипертензия. В структуре гипертензивных состояний преобладала преэклампсия (ПЭ) – у 9 пациенток (56,3%), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) – у 5 женщин (31,2%) и хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) – у двух беременных (12,5%) (рис. 1-А). В группе без СОАГС АГ была выявлена у 5 пациенток (26,3%), из них ХАГ – у 2 беременных, ГАГ – у 3 (рис. 1-Б).

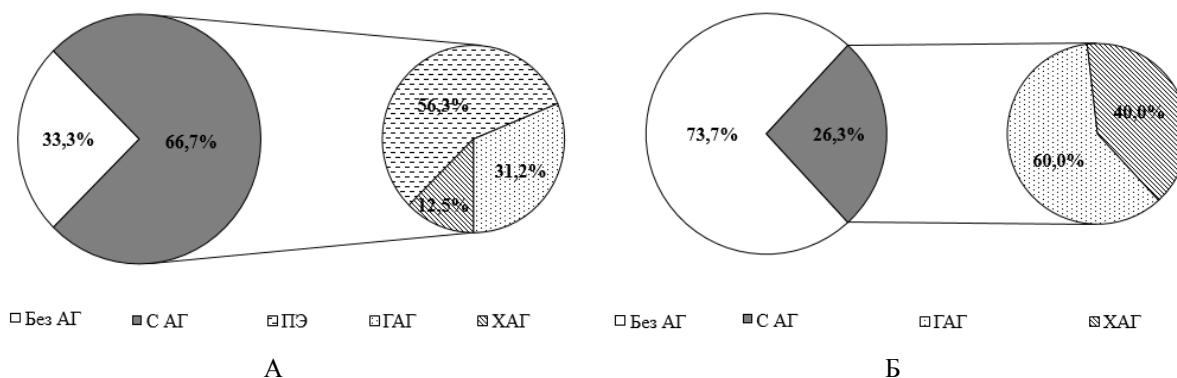


Рис. 1. Структура гипертензивных состояний у беременных с СОАГС (А) и без СОАГС (Б)

Примечание: СОАГС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, Без АГ – беременные с нормальным АД, С АГ – с артериальной гипертензией, ГАГ – гестационная АГ, ХАГ – хроническая АГ

Сравнительные характеристики беременных женщин с СОАГС и без него представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, беременные с СОАГС и АГ достоверно отличались по возрасту, весу и прибавке веса ( $p < 0,05$ ), среди них 4 женщины (16,7%) имели стаж курения.

Таблица 1

Сравнительные характеристики беременных женщин с СОАГС и без него

Показатель	Без СОАГС, n=19 (44,2%)		С СОАГС, n=24 (55,8%)	
	Без АГ, n=14 (73,7%)	С АГ, n=5 (26,3%)	Без АГ, n=8 (33,3%)	С АГ, n=16 (66,7%)
Сроки беременности, нед.	32,22±3,25	34,23 ±4,25	33,53±4,25	31,13±2,12
Возраст, годы (M±σ)	26,84±3,81	26,67±2,95	27,39±4,56	30,77±4,81 *
Рост, см (M±σ)	162±7,22	165±4,72	165±7,03	162±8,67
Вес, кг (M±σ)	74,38±8,57	76,70±10,02	80,4±13,27	91,17±20,66*
Прибавка веса, кг (M±σ)	7,28±6,50	8,93±5,59	8,95±4,87	9,69±8,13*
Курение	0	0	1 (20,0%)	3 (18,0%)

Примечание: \* – достоверные различия в подгруппах без АГ с АГ у беременных с СОАГС ( $p < 0,05$ )

Известно, что недостаточная степень ночного снижения АД и изменение суточного профиля АД коррелируют с частотой возникновения сердечно-сосудистых событий [7, 8], в том числе у беременных женщин [2]. При изучении суточного профиля АД выявлено, что у женщин с СОАГС чаще встречался тип «нон-диппер» – у 7 (43,8%) и «найт-пикер» – у 5 (31,2%), тип профиля «диппер» выявлен у 4 беременных (25%). Среди 5 беременных без СОАГС преобладал тип «диппер» – у 3 беременных (60%), «нон-диппер» – у 2 (40%) (рис. 2-А).

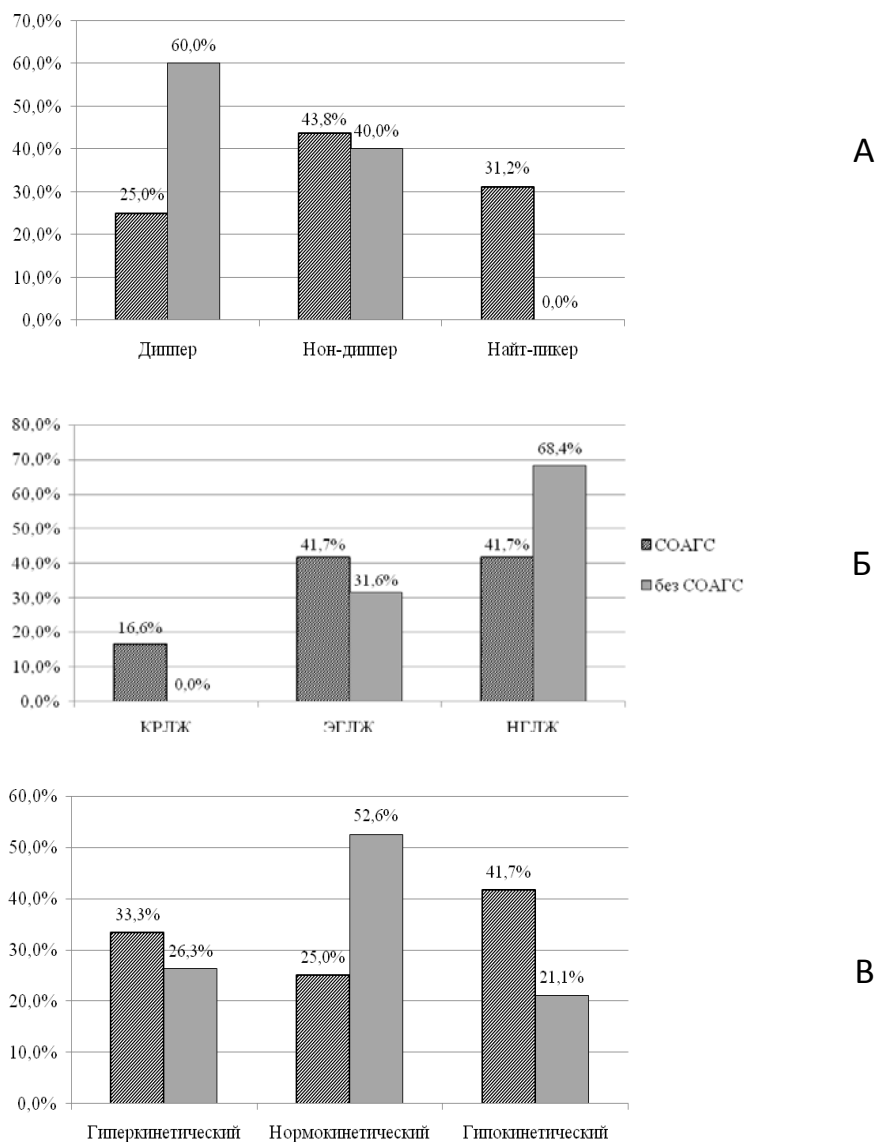
Анализ данных Эхо-КГ позволил изучить геометрию левого желудочка (ЛЖ) в группах беременных женщин. У пациенток с СОАГС было выявлено концентрическое remodelирование (КР) ЛЖ в 4 случаях (16,6%), эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ – в 10 (41,7%) и нормальная геометрия (НГ) ЛЖ – в 10 (41,7%), а у беременных без СОАГС КРЛЖ зарегистрировано в 1 случае (5,3%), ЭГЛЖ в 6 (31,6%), НГ ЛЖ – в 13 (68,4%;  $p < 0,05$ ) – рис. 2-Б. В литературе имеются данные о распространенности КР до 73% среди пациенток с ГАГ в случае развития у них ПЭ [9]. Таким образом, процесс быстрого remodelирования ЛЖ следует рассматривать как маркер осложненного течения беременности и риска развития ПЭ с одной стороны и как факт, подтверждающий необходимость фармакотерапии АГ в период гестации с целью предупреждения отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, – с другой.

Определение типа кровообращения у здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией имеет не только научный интерес, но и практическую значимость. В период беременности гормональные и гемодинамические изменения прямо или косвенно влияют на структурные и функциональные показатели сердца. В данном исследовании среди пациенток с СОАГС достоверно чаще встречался гипокинетический тип гемодинамики – у 10 (41,7%) пациенток против 4 (21,1%) в группе без СОАГС, ( $p < 0,05$ ). Распределение по типам кровообращения представлено на рис. 2-В. Гипокинетический тип гемодинамики возникает при снижении компенсаторных возможностей системы кровообращения и возникает при



наиболее тяжелом клиническом течении заболеваний у беременных с ХАГ. Доля гипокINETического типа кровообращения увеличивается при нарастании степени тяжести ПЭ.

При анализе параметров центрального АД и артериальной ригидности у беременных женщин без СОАГС и с СОАГС выявлены достоверные различия для всех изучаемых показателей (табл. 2). В группе беременных с СОАГС и АГ значения среднего САДао, ДАДао, СрАДао, *AIx* и *AIxao* были значимо выше, а среднего *RWT* – ниже, чем в группе с СОАГС без АГ. СНС САДао и СНС ДАДао у женщин с СОАГС и АГ составили – 0,5% [-3,0; 2,0], 4,00% [-2,0; 6,0] и были достоверно меньше, чем у пациенток с СОАГС без АГ – 8,0% [6,0; 14,0] и 15,0% [9,0; 20,0].



**Рис. 2.** Типы суточного профиля АД (А), геометрии ЛЖ (Б), гемодинамики (В) у беременных с СОАГС и без СОАГС

Примечание: СОАГС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, НГЛЖ – нормальная геометрия ЛЖ

**Параметры центрального АД и артериальной ригидности у беременных женщин с СОАГС и без него**

Показатель	Без СОАГС (n=19)	С СОАГС (n=24)	С СОАГС без АГ (n=8)	С СОАГС с АГ (n=16)	<i>p</i> <sub>1</sub>	<i>p</i> <sub>2</sub>
Возраст, годы (M±σ)	27,1±5,5	25,8±5,4	27,3±5,9	27,1±5,5	0,449	0,7133
Рост, см (M±σ)	163,7±6,3	162,9±7,2	163,6±5,7	162,5±67,9	0,402	0,9268
Вес, кг (M±σ)	76,3±5,5	80,2±10,3	88,4±6,3	90,1±13,6	0,045	0,0362
Среднее САДао (день), мм рт.ст.	104,0 [100,0; 112,0]	118,0 [112,50; 123,0]	107,0 [106,50; 116,5]	119,50 [115,50; 126,5]	0,001	0,044
Среднее САДао (ночь), мм рт.ст.	96,0 [87,0; 112,0]	117,0 [97,0; 123,0]	98,5 [92,0; 107,5]	119,0 [116,0; 125,]	0,028	0,057
Среднее ДАДао (день), мм рт.ст.	69,0 [66,0; 73,0]	84,5 [76,0; 85,5]	76,0 [73,50; 81,50]	85,0 [82,0; 90,5]	0,001	0,0200
Среднее ДАДао (ночь), мм рт.ст.	60,0 [55,0; 67,0]	77,5 [65,0; 83,0]	65,0 [59,0; 73,0]	81,0 [68,0; 85,0]	0,031	0,0127
Среднее СрАДао (день), мм рт.ст.	83,0 [81,0; 87,0]	97,0 [88,0; 101,0]	88,0 [85,50; 94,0]	100,0 [96,50; 103,50]	0,000	0,044
Среднее СрАДао (ночь), мм рт.ст.	73,0 [66,0; 89,0]	92,5 [77,0; 101,0]	77,0 [71,0; 87,0]	99,0 [90,0; 103,0]	0,039	0,070
Среднее <i>RWTT</i> (день), с	155,0 [147,0; 162,0]	147,5 [130,0; 152,50]	153,5 [148,0; 158,0]	135,5 [127,0; 148,50]	0,089	0,059
Среднее <i>RWTT</i> (ночь), с	164,0 [152,0; 172,0]	150,5 [136,0; 160,0]	163,5 [152,0; 171,50]	141,5 [136,0; 152,0]	0,044	0,052
Среднее <i>AIx</i> (день), %	-67,0 [-71,0; -55,0]	-44,0 [-54,0; 10,0]	-62, [-66,0; -59,50]	-39,5 [-51,0; -24,50]	0,032	0,018
Среднее <i>AIx</i> (ночь), %	-62,0 [-69,0; -49,0]	-44,0 [-54,0; 10,0]	-58,5 [-67,0; -44,0]	-16,0 [-49,0; 18,0]	0,010	0,020
Среднее <i>AIxao</i> (день), %	-6,0 [-8,0; -1,0]	4,0 [-5,0; 17,0]	-5,5 [-7,0; 0,0]	14,0 [0,50; 22,0]	0,051	0,059
Среднее <i>AIxao</i> (ночь), %	1,0 [-4,0; 6,0]	7,0 [-1,0; 23,0]	2,0 [-2,50; 7,0]	13,5 [2,0; 27,0]	0,047	0,048
СНС САДао (24), %	7,0 [5,0; 11,0]	1,5 [-1,0; 9,0]	8,0 [6,0; 14,0]	-0,5 [-3,0; 2,0]	0,043	0,095
СНС ДАДао (24), %	15,0 [10,0; 19,0]	6,0 [1,0; 16,0]	15,0 [9,0; 20,0]	4,0 [-2,0; 6,0]	0,033	0,078

Примечание: *p*<sub>1</sub>– различия в подгруппах без СОАГС и с СОАГС, *p*<sub>2</sub>– различия в подгруппах с СОАГС без АГ и с СОАГС с АГ

В рамках проведенной работы была исследована взаимосвязь между параметрами центральной гемодинамики и индексами сосудистой ригидности у беременных с СОАГС с АГ.

Выявлена достоверная корреляция периферического индекса аугментации (*AIx*) с показателями САДао ( $r=0,496$ ;  $p=0,041$ ) и ДАДао ( $r=0,464$ ;  $p=0,045$ ) (рис. 3-А). Кроме того, отмечена прямая корреляция центрального индекса аугментации (*AIxao*) с показателями САДао ( $r=0,674$ ;  $p=0,042$ ) и ДАДао ( $r=0,489$ ;  $p=0,043$ ) (рис. 3-Б).

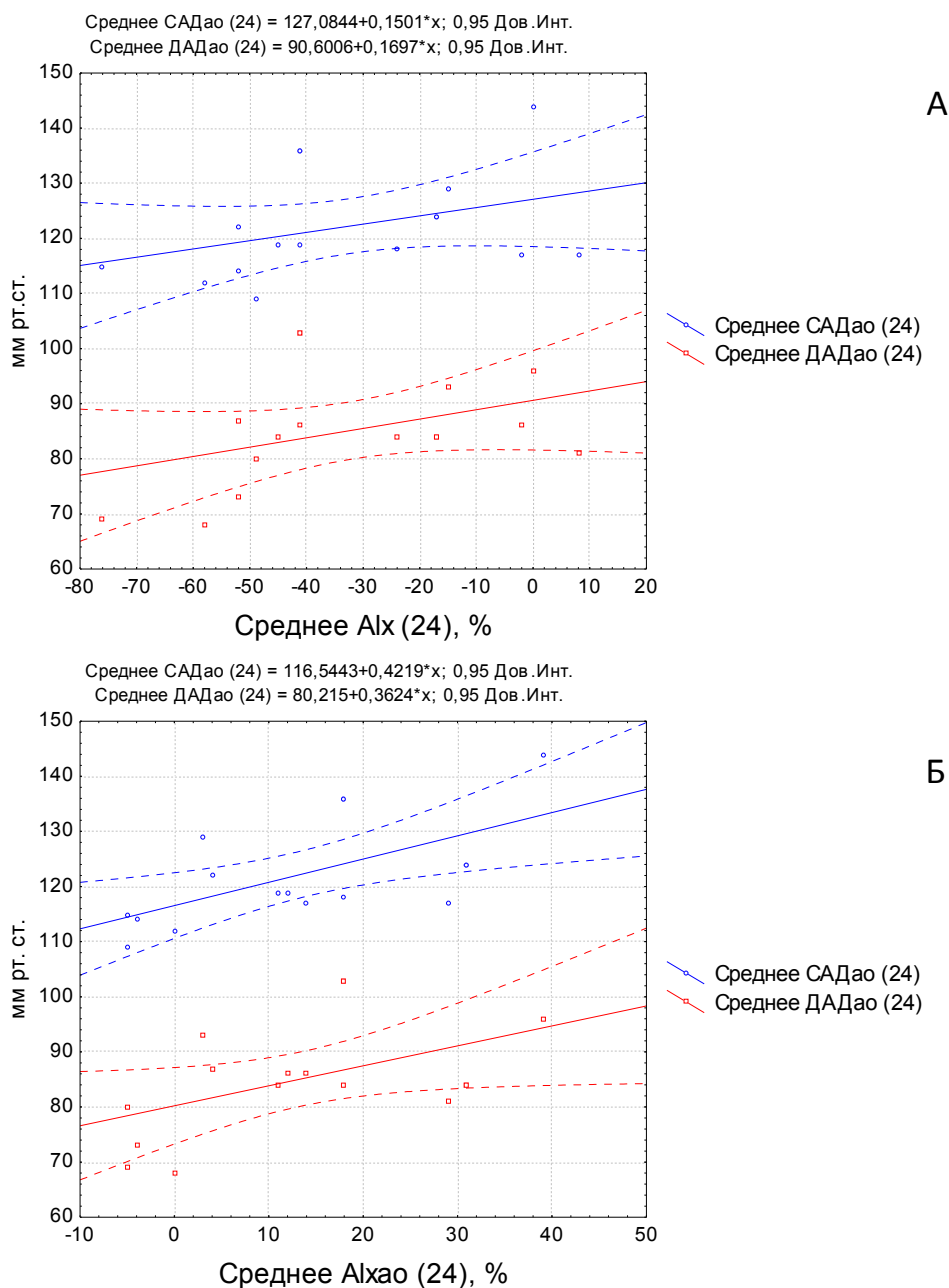


Рис. 3. Взаимосвязь между Alx и САДао, Alx и ДАДао (А) и Alxao и САДао, Alxao и ДАДао (Б) у беременных женщин с СОАГС с АГ

Примечание: СОАГС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, Alx – индекс аугментации, Alxao – индекс аугментации в аорте, САДао – систолическое АД в аорте, ДАДао – диастолическое АД в аорте

Ранее нами изучалась взаимосвязь эластических свойств сосудов у беременных и синдрома задержки роста плода [1]. В настоящей работе из 24 беременных с СОАГС синдром ЗВУР выявлен у 8 (33,3%) и в группе сравнения – из 19 женщин у 3 (15,8%);  $\chi^2=6,91$  ( $p=0,086$ ). Вес ребенка при рождении у беременных с СОАГС был достоверно меньше – 2980,0 [2500,0; 3150,0] г, чем у женщин без СОАГС – 3250,0 [2825,5; 3710,0] г ( $p=0,033$ ). У детей пациенток с СОАГС и АГ также наблюдался значимо меньший вес, чем у детей, рожденных от женщин с СОАГС без АГ – 2791,0 [2400,0; 3080,0] г против 3260,0 [3080,0; 3460,0] г ( $p=0,075$ ). Кроме того, в группе беременных с СОАГС преждевременные роды наблюдались чаще, чем в группе без СОАГС: 20,8% против 10,5%.

**Выводы.** Таким образом, среди женщин с СОАГС чаще выявлялись патологические типы суточного профиля АД, дизадаптивное ремоделирование ЛЖ и гипокинетический тип гемодинамики. При сравнении изучаемых параметров центрального АД и ригидности сосудов в группе беременных с СО-

АГС значения были достоверно больше, чем у беременных без СОАГС (исключение составляет показатель *RWTT*, для которого характерна обратная связь). Определена корреляция между параметрами центральной гемодинамики и индексами сосудистой ригидности у беременных с СОАГС с АГ. Доказана прямая взаимосвязь СОАГС и синдрома задержки роста плода. У беременных с СОАГС и АГ выявлено больше факторов риска сердечно-сосудистых событий.

#### Литература

1. Бартош Л.Ф., Адонина Л.А., Дорогова И.В., Крылова А.В., Фатеев А.В. Возможности и клиническое значение определения центрального давления и разницы между центральным и периферическим артериальным давлением у беременных с артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2012. №1. Публикация 2-54. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4053.pdf> (дата обращения: 10.07.2012).
2. Гайсин И.Р. Артериальная гипертензия у беременных – новый кардиоренальный континуум // Терапевтический архив. 2012. Т. 84, №1. С. 48–53.
3. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities / Kapur V., Strohl K.P., Redline S. [et al.] // Sleep Breath. 2002. № 6(2). P. 49–54.
4. Lamberg L. Sleeping poorly while pregnant may not be «normal» // J.A.M.A. 2006. №295. P. 1357.
5. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus / Franklin K.A., Holmgren P.A., Jonsson F. [et al.] // Chest. 2000. №117. P. 137–141.
6. Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPlab® sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension society protocol // Vascular Health and Risk Management. 2015. №11. P. 245–249.
7. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study / Boggia J., Li Y., Thijs L. [et al.] // Lancet. 2007. №370. P. 1219–1229.
8. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojyn A., Fernandez J.R. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk // Am. Coll. Cardiol. 2011. №58. P. 1165–1173.
9. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension / Novelli G.P., Valensise H., Vasapollo B. [et al.] // Hypertension. 2003. V. 41, №3. P. 469–475.

#### References

1. Bartosh LF, Adonina LA, Dorogova IV, Krylova AV, Fateev AV. Vozmozhnosti i klinicheskoe znachenie opredeleniya tsentral'nogo davleniya i raznitsy mezhdru tsentral'nym i perifericheskim arterial'nym davleniem u beremennykh s arterial'noy gipertenziyeю Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2012 [cited 2012 Jul 10];1:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2012-1/4053.pdf>.
2. Gaysin IR. Arterial'naya gipertenziya u beremennykh – novyy kardiorenal'nyy continuum. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;84(1):48-53. Russian.
10. Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. Sleep Breath. 2002;6(2):49-54.
11. Lamberg L. Sleeping poorly while pregnant may not be «normal». J.A.M.A. 2006;295:1357.
12. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. Chest. 2000;117:137-41.
13. Dorogova IV, Panina ES. Comparison of the BPlab® sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension society protocol. Vascular Health and Risk Management. 2015;11:245-9.
14. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007;370:1219-29.
15. Hermida RC, Ayala DE, Mojyn A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. Am. Coll. Cardiol. 2011;58:1165-73.
16. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, et al. Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. Hypertension. 2003;41(3):469-75.

#### Библиографическая ссылка:

Дорогова И.В., Бартош Л.Ф., Типикин В.А., Усанов В.Д., Бочарников Д.Ю. Параметры центрального артериального давления и сосудистой ригидности у беременных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-21.pdf> (дата обращения: 25.03.2016). DOI: 10.12737/18606.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГОДОВОГО ИСХОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М.В. СОЛОДУН

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Высоковольтная ул., 9, Рязань, Россия, 390026,  
mariyasolodun@mail.ru

**Аннотация.** Цель исследования: оценить влияние полиморфизмов генов *ACE(D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC (C514T)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* на 12-месячный прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

**Материалы и методы:** в исследование включено 145 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в возрасте от 45 до 75 лет. Пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Определение полиморфизма изучаемых генов проведено с помощью полимеразной цепной реакции. Прогноз оценивался по достижению комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую летальность, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии, за 12-месячный период наблюдения.

**Результаты.** Установлено, что генотип II полиморфного гена *ACE (I/D)* является предиктором благоприятного 12-месячного исхода ИМнST. Носительство аллеля *Ser* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциировано с увеличением частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного ИМнST. Полиморфизмы генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* не влияют на 12-месячный прогноз после перенесенного ИМнST.

**Выводы.** Генотипирование по *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМнST путем ее персонализации.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз после инфаркта миокарда.

GENETIC MARKERS ONE-YEAR OUTCOME OF MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION

M.V. SOLODUN

Ryazan State Medical University, Visokovoltynaya str., 9, Ryazan, Russia, 390026

**Abstract.** Aim: to analyze the prognostic value of gene polymorphisms *ACE (D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC (C514T)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Materials and methods:** 145 patients with STEMI from 45 to 75 years of age were involved into the study. All patients were prescribed all recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. To determine gene polymorphisms polymerase chain reaction was used. Prognosis was assessed by a combined endpoint, including cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, unplanned revascularization of coronary arteries and hospitalization for unstable angina, throughout 12 months.

**Results.** The II genotype of the polymorphic gene *ACE (I / D)* is a predictor of the 12-month STEMI favorable outcome. Allele *Ser* of the polymorphic gene *ADRB1 Ser49Gly* is associated with an increased incidence of adverse cardiovascular events within 12 months after STEMI. Gene polymorphisms *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* does not affect the 12-month forecast after STEMI.

**Conclusions.** Genotyping of *ACE (I / D)* and *ADRB1 Ser49Gly* can be used to assess the long-term prognosis and effectiveness of pharmacotherapy STEMI by means of personalizing it.

**Key words:** gene polymorphism, pharmacogenetics, the prognosis after myocardial infarction.

Болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности [1, 2]. Проблема долгосрочного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) –

одна из наиболее острых проблем современной кардиологии. В связи с этим большое внимание уделяется поиску факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз после перенесенного ИМ. Накопившиеся в мировой науке сведения по этому вопросу делают очевидным то, что оптимальная оценка риска неблагоприятного исхода может быть основана только на учете комплекса данных. В настоящее время создан ряд математических шкал рискметрии, таких как *GRACE*, *TIMI*, *PAMI*, *CADILLAC*, *PE-CORD*. Учет предикторов неблагоприятного исхода и создание на их основе прогностических шкал позволило выработать стратегии выбора тактики ведения пациентов с ИМ с использованием современных способов лечения, оказывающих положительное влияние на течение постинфарктного периода. Тем не менее, статистические показатели смертности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST) все еще остаются высокими [7]. Это диктует необходимость углубленного поиска факторов неблагоприятного исхода ИМnST. Указанные выше шкалы включают в себя демографические, анамнестические, клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, но ни в одной из них нет указания на генетические факторы. На сегодняшний день известно, что успешность терапии, а следовательно, и прогноз заболевания могут зависеть от полиморфизма генов, кодирующих основные этапы метаболизма лекарственных средств [3]. Интересным представляется изучение влияния полиморфизма генов, вовлеченных в процессы фармакокинетики и фармакодинамики основных лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после перенесенного ИМ, на течение и исход 12-месячного постинфарктного периода.

**Цель исследования:** оценить влияние полиморфизма генов *ACE(D/I)*, *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *LIPC(C514T)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Ser49Gly)*, *ADRB1 (Arg389Gly)* на 12-месячный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

**Материалы и методы исследования:** В открытое, проспективное исследование включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМnST. Критериями включения являлись подписание пациентом информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 45 до 75 лет, комплаентность в отношении приема всех рекомендованных для улучшения прогноза после перенесенного ИМ препаратов (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, абсолютными противопоказаниями к назначению вышеуказанных лекарственных препаратов, а также принимающие лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ.

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС" (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Для оценки прогноза в исследовании была введена комбинированная конечная точка (*MACE*), включающая в себя крупные острые коронарные события – сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы *Statsoft Statistica 10.0*. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался *относительный риск* (ОР) и его 95% *доверительный интервал* (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди включенных в исследование пациентов было 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст составил 61,0 (8,5) лет.

Распределение частот изучаемых полиморфных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ), за исключением одного полиморфизма – *Ser49Gly* гена *ADRB1* ( $\chi^2 = 8,26$ ,  $p < 0,005$ ).

Частота встречаемости комбинированной конечной точки *MACE* за год составила 44,1% ( $n = 64$ ).

Результаты сравнительного анализа двух групп с различным годовым исходом в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов отражены в табл.

При комплексном анализе течения постинфарктного периода с учетом частоты свершения событий комбинированной конечной точки *MACE* установлена достоверная связь годового исхода ИМ с полиморфизмом генов *ACE (D/I)* и *ADRB1 (Ser49Gly)*.

Значимого влияния полиморфных генов *SLCO1B1 (Val174Ala)*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *ADRB1 (Arg389Gly)*, *LIPC (C514T)* на частоту возникновения *MACE* не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (MACE) у пациентов с ИМпСТ в течение 1 года в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов

Генотип/Аллель	MACE «+», n	MACE «-»,n	p	ОР [95% ДИ]
<b>SLCO1B1*5</b>				
<i>TT</i>	37	39	0,25	1,24 [0,86; 1,81]
<i>TC</i>	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
<i>CC</i>	4	10	0,17	0,62 [0,27; 1,46]
<i>T</i>	97	110	0,14	1,26 [0,92; 1,72]
<i>C</i>	31	52		0,80 [0,58; 1,10]
<b>LIPC (C514T)</b>				
<i>CC</i>	38	49	0,89	0,97 [0,67; 1,41]
<i>CT</i>	22	26	0,77	1,06 [0,72; 1,56]
<i>TT</i>	4	6	0,53	0,90 [0,41; 1,97]
<i>C</i>	98	124	0,98	1,0 [0,74; 1,36]
<i>T</i>	30	38		1,0 [0,74; 1,36]
<b>ACE(D/I)</b>				
<i>II</i>	6	22	<b>0,007</b>	<b>0,43 [0,21; 0,90]</b>
<i>ID</i>	29	30	0,31	1,21 [0,84; 1,74]
<i>DD</i>	29	29	0,25	1,24 [0,84; 1,79]
<i>I</i>	64	74	0,56	0,93 [0,74; 1,79]
<i>D</i>	87	88		1,07 [0,85; 1,35]
<b>ADRB1 (Arg389Gly)</b>				
<i>ArgArg</i>	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
<i>ArgGly</i>	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
<i>GlyGly</i>	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
<i>Arg</i>	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
<i>Gly</i>	33	47		0,91 [0,68; 1,23]
<b>ADRB1 (Ser49Gly)</b>				
<i>SerSer</i>	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
<i>SerGly</i>	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
<i>GlyGly</i>	0	9	<b>0,005</b>	-
<i>Ser</i>	114	127	<b>0,016</b>	<b>1,66 [1,04; 2,63]</b>
<i>Gly</i>	14	35		<b>0,60 [0,38; 0,96]</b>
<b>CYP2C19</b>				
Быстрые метаболизаторы (*1*1)	40	44	0,32	1,21 [0,82; 1,78]
Промежуточные метаболизаторы (*1*2 + *1*3)	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
Медленные метаболизаторы(*2*3)	1	5	0,17	0,37 [0,06; 2,22]
*1	103	120	0,12	1,24 [0,88; 1,74]
*2	20	29	0,61	0,91 [0,63; 1,31]
*3	5	13	0,15	0,69 [0,29; 1,31]

Генотип *II* гена *ACE (D/I)*, в отличие от генотипов *ID* и *DD*, был статистически значимо ассоциирован с благоприятным годовым исходом после ИМ: ОР=0,43 [0,21; 0,90],  $p=0,007$ . Аллельный анализ по

данному гену не продемонстрировал влияния на исходы ( $p>0,05$ ). Полученные нами результаты в некоторой степени сопоставимы с литературными – по данным ряда исследований, аллель I и генотип II были названы протективными в отношении развития ряда сердечно-сосудистых катастроф, в том числе и после перенесенного ИМ [4, 6]. Носительство аллель I и генотип II сопряжено с более высокой выживаемостью и меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых катастроф в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома [5].

Значимое влияние на течение постинфарктного периода выявлено и для полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1*, как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. В группе генотипа *GlyGly* за год наблюдения не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как в группе гомозигот *SerSer* насчитывалось 50 явлений *MACE*, а среди представителей гетерозигот – 14 *MACE*. Уровень статистической значимости отличия частот встречаемости *MACE GlyGly* от других генотипов составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей *SerSer* и *SerGly* генотипов данного полиморфного маркера ассоциативной связи с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено ( $p>0,05$ ). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМ и для аллеля *Gly* ( $p=0,016$ ). В свою очередь, носительство аллеля *Ser* увеличивало вероятность наступления *MACE* в 1,66 раз (ОР=1,66 [1,04; 2,63],  $p=0,016$ ).

По данным литературы, аллель *Ser* сопряжен с меньшим откликом на терапию бета-адреноблокаторами у больных ХСН и дилатационной кардиомиопатией и требует увеличения дозы таким пациентам для снижения частоты неблагоприятных исходов [8, 9], в то время как аллель *Gly* рассматривается в качестве кардиопротективного и обеспечивающего долговременную выживаемость [10]. Наши данные, полученные в отношении ИМ, согласуются с представленными выше и, вероятно, отражают влияние полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1* на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

#### Выводы:

1. Для оценки годового прогноза после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* следует учитывать генетические особенности пациента.
2. Для улучшения 12-месячного прогноза и оптимизации терапии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* посредством персонализированного подхода к выбору лекарственных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов, целесообразно проведение генетического анализа с определением полиморфизма генов *ACE (I/D)* и *ADRB1 (Ser49Gly)*.

#### Литература

1. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. №9(1). С. 4–14.
2. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. №1. С. 90–96.
3. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Москва, 2011. 303 с.
4. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, №2. С. 68–70.
5. Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2007. №3. С. 19–23.
6. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction / Araujo M.A., Goulart L.R., Cordeiro E.R. [et al.] // Int J Cardiol. 2005. №103(1). P. 27–32.
7. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction // J Am Coll Cardiol. 2008. №51. P. 210–247.
8. Magnusson Y., Levin M.C., Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. №78(3). P. 221–231.
9. Aleong R.G., Sauer W.H., Robertson A.D., Liggett S.B., Bristow M.R. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2013. №6(1). P. 137–143.



10. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure / Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarson A. [et al.] // *Eur Heart J.* 2000. №21. P. 1853–1858.

**References**

1. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SY, Luk'yanov MM, Nikulina NN, Zagrebel'nyy AV, et al. Ambulatorno-poliklinicheskiy registr kardiovaskulyarnykh zabolevaniy v Ryazanskoj oblasti (REKVAZA): osnovnye zadachi, opyt sozdaniya i pervye rezul'taty. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013;9(1):4-14. Russian.
2. Pereverzeva KG, Vorob'ev AN, Nikulina NN, Moseychuk KA, Pravkina EA, Yakushin SS. Osobennosti obsledovaniya patsientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v ambulatornoy praktike po dannym registrovogo nablyudeniya. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik im. akademika Pavlova IP.* 2014;1:90-6. Russian.
3. Sychev DA. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov. Moscow; 2011. Russian.
4. Boeva OI. Kliniko-geneticheskaya model' dvukhletnego prognoza u bol'nykh, perenesshikh epizod obostreniya ishemicheskoy bolezn'i serdtsa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2008;15(2):68-70. Russian.
5. Boeva OI, Shcheglova EV. Vozmozhnosti prognozirovaniya neblagopriyatnogo iskhoda u bol'nykh, perenesshikh ostryy koronarnyy sindrom. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2007;3:19-23. Russian.
6. Araujo MA, Goulart LR, Cordeiro ER, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2005;103(1):27-32.
7. Antman EM, Hand M, Armstrong PW. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am CollCardiol.* 2008;51:210-47.
8. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005;78(3):221-31.
9. Aleong RG, Sauer WH, Robertson AD, Liggett SB, Bristow MR. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6(1):137-43.
10. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1853-8.

---

**Библиографическая ссылка:**

Солодун М.В. Генетические маркеры годового исхода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2016. №1. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-22.pdf> (дата обращения: 28.03.2016). DOI: 10.12737/18640.

**МАТРИЦЫ ПАРНЫХ СРАВНЕНИЙ ВЫБОРОК В ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ОРГАНИЗМ**

Ю.В. БАШКАТОВА, В.А. КАРПИН, Р.Б. ТЕН, Л.С. ШАКИРОВА

*БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», проспект Ленина, 1, г. Сургут, Россия, 628412, тел.: +79224078761, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru*

**Аннотация.** Изучены параметры сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем у нетренированных и тренированных испытуемых методами классической статистики в условиях влияния физических нагрузок. Предложен новый метод матриц парных сравнений выборок, который позволяет оценить степень влияния физической нагрузки на организм человека. Расчет матриц парных сравнений выборок тренированных испытуемых до и после физической нагрузки показал уменьшение числа произвольных пар выборок кардиоинтервалов, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности, что свидетельствует о стабилизирующем влиянии физической нагрузки. Показана практическая возможность применения метода матрицы парных сравнений выборок треморограмм и кардиоинтервалов в оценке реакции нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем человека на дозированную физическую нагрузку.

**Ключевые слова:** матрицы парных сравнений выборок, физическая нагрузка, сердечно-сосудистая система, нервно-мышечная система.

**MATRIX OF PAIRWISE COMPARISONS OF SAMPLES IN EVALUATION OF THE EFFECT OF DOSED PHYSICAL LOAD ON THE BODY BY**

YU.V. BASHKATOVA, V.A. KARPIN, R.B. TEN, L.S. SHAKIROVA

*Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, Russia, 628412,  
Phone: +79224078761, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru*

**Abstract.** The parameters of cardiovascular and neuromuscular systems in untrained and trained subjects by the methods of classical statistics in terms of the influence of physical activity are examined. A new method of matrices of pairwise comparisons of samples, which allows to evaluate the effect of exercise on the human body is proposed. Calculation of matrices of pairwise comparisons of samples of trained subjects before and after exercise showed a decrease in the number of random pairs of samples of RR-intervals that are (pairs of) can be attributed to a single population, indicating a stabilizing effect of exercise. It demonstrated the feasibility of applying the method of paired comparisons matrix samples tremorograms and RR-intervals in the evaluation of the reaction of the neuromuscular and cardiovascular systems of humans to dosed physical stress.

**Key words:** the matrix of pairwise comparisons of samples, physical activity, cardiovascular system, neuromuscular system.

**Введение.** В рамках нового подхода *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) целесообразно изучение функциональных резервов организма с помощью системного анализа и синтеза его исходного состояния, выявления морфофункциональных особенностей организма в условиях покоя и после нагрузочных тестов. Физическая нагрузка оказывает выраженное воздействие на организм человека, вызывая изменения в деятельности опорно-двигательного аппарата, обмена веществ, внутренних органов и нервной системы [1-4]. Дозированная физическая нагрузка может вызвать изменение в работающей мышце, но в организме в целом биохимические сдвиги будут несущественны [2-5].

Важную роль в приспособлении организма к дозированным физическим нагрузкам играют показатели степени активности регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы. Наибольшее влияние на изменения параметров сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем в условиях дозированной физической нагрузки оказывают состояние здоровья и физическая работоспособность обследуемого. Оценка реактивности сердечного ритма при выполнении физической нагрузки дает более полную характеристику функционального состояния вегетативной нервной системы человека [4-6, 8]. На дозированную физическую нагрузку организм реагирует мобилизацией функциональных резервных механизмов, сглаживающих и компенсирующих возможные нарушения гомеостаза [9-13].

**Цель исследования** – оценка влияния физических нагрузок у групп тренированных и нетренированных студентов расчетом матрицы парных сравнений выборок.

**Объекты и методы исследования.** Объектом настоящего исследования явились студенты 1-3 курсов ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры», проживающие на территории

округа не менее 5 лет. В зависимости от степени физической активности испытуемых разделили на 2 группы по 30 человек. В первую группу отнесли студентов основной группы здоровья, занимающихся физической культурой в рамках общеобразовательной программы университета. Вторую группу составили студенты СурГУ, профессионально занимающиеся игровыми видами спорта (баскетбол и волейбол).

Регистрация параметров тремора осуществлялась с помощью биофизического измерительного комплекса, разработанного в лаборатории биокibernетики и биофизики сложных систем при СурГУ. Установка включает металлическую пластинку (крепится жестко к пальцу испытуемого), токовихревой датчик, усилитель, *аналого-цифровой преобразователь* (АЦП) и компьютер с оригинальным программным обеспечением. В качестве фазовых координат, помимо координаты  $x_1=x(t)$  перемещения, использовалась координата скорости перемещения пальца  $x_2=v(t)=dx_1/dt$ .

Каждый испытуемый проходил испытание 2 раза: в покое и после выполнения динамической нагрузки. Перед испытуемым стояла задача удержать палец в пределах заданной области, осознанно контролируя его неподвижность. Обработка данных и регистрация тремора конечности испытуемого проводилась на ЭВМ с использованием программы «Charts3». С помощью этой программы осуществлялся анализ данных по временным и спектральным характеристикам кинематограмм у тренированных и нетренированных испытуемых, в низко-, средне- и высокочастотном диапазонах [3].

Обследование студентов производили с помощью пульсоксиметра (ЭЛОКС-01 М, г. Самара). Специальным фотооптическим датчиком в положении сидя в течение 5 мин регистрировали *частоту сердечных сокращений* (ЧСС), индекса напряжения Баевского, а также рассчитывали компоненты спектральной мощности ВСР. После выполнения стандартизированной динамической нагрузки (30 приседаний) регистрацию продолжали в течение 5 минут. В качестве координаты  $x_1(t)$  мы брали динамику кардиоинтервалов [1].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 6.1». Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования в зависимости от распределения производились методами параметрической и непараметрической статистики (критерий Стьюдента, Вилкоксона, Ньюмана-Кейлса).

**Результаты и их обсуждение.** При использовании непараметрического дисперсионного анализа парного сравнения средних рангов критерия Ньюмана-Кейлса были получены многочисленные таблицы, в которых представлены результаты сравнения средних рангов для двух групп (нетренированные и тренированные студенты до и после физической нагрузки). В качестве примера представлены результаты обработки данных значений нетренированных студентов до физической нагрузки в виде матрицы (15×15) треморограмм и кардиоинтервалов по критерию Ньюмана-Кейлса (табл. 1 и 2 соответственно).

Таблица 1

**Матрица парного сравнения 15-ти треморограмм нетренированных студентов до физической нагрузки при повторных экспериментах ( $k=14$ ), по критерию Ньюмана-Кейлса (для непараметрического распределения)**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46
6	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00
15	0,22	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Изменяются функции распределения  $f(x)$  выборок треморограмм и кардиоинтервалов. Здесь  $k$  – это число произвольных пар выборок, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности. Из

табл. 1 следует, что  $k$  имеет небольшие значения ( $k=14$ ) для нетренированных студентов до физической нагрузки. Картина сравнения пар выборок тренированных студентов будет похожей ( $k=13$ ) для треморограмм.

В выборке у нетренированных студентов после физической нагрузки было выявлено 15 пар ( $p>0,05$ ), а для группы тренированных студентов после физической нагрузки 14 пар выборок соответственно не имели существенные различия. Такие сходные пары или все сравнения демонстрируют возможность их принадлежности к общей генеральной совокупности.

Подобные результаты были получены и при сравнении 15-ти кардиоинтервалов. Построены матрицы ( $15 \times 15$ ) по критерию Ньюмана-Кейлса нетренированных и тренированных студентов до и после физической нагрузки. В таблице 2 имеются матрицы парных сравнений выборок кардиоинтервалов от 15-ти разных нетренированных студентов (здесь  $k=19$ ) до физической нагрузки. У тренированных студентов до физической нагрузки число совпадений  $k=21$ . Они принадлежат одной генеральной совокупности. После физической нагрузки у нетренированных студентов идет увеличение пар совпадений  $k=21$  (приближение к стохастике, переход к некоторому порядку). У тренированных испытуемых наоборот происходит уменьшение (12 пар после физической нагрузки).

Установлено существенное различие между двумя исследуемыми группами (тренированных и нетренированных студентов). Динамика произвольных микродвижений конечностей (пальцев рук) человека, как реакция на дозированную физическую нагрузку, проявлялась в изменении числа совпадений  $k$ . Прослеживалась динамика увеличения число пар совпадений выборок треморограмм и кардиоинтервалов у нетренированных студентов. Новая методика расчета матрицы парных сравнений выборок позволяет оценить влияние дозированных физических нагрузок на организм.

*Таблица 2*

**Матрица парного сравнения 15-ти кардиоинтервалов нетренированных студентов до физической нагрузки при повторных экспериментах ( $k=19$ ), по критерию Ньюмана-Кейлса (для непараметрического распределения)**

	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	1,00	0,00	0,00
2	0,00		1,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,93	0,00	0,06	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	<b>1,00</b>		0,06	0,00	0,00	0,00	0,15	0,00	0,01	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,01	<b>0,06</b>		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	1,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,14	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,18	1,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,14</b>		0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	<b>0,93</b>	<b>0,15</b>	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,01	0,98	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>	<b>0,06</b>	0,00		0,00	0,00	0,00	0,39	1,00	0,00
10	0,00	<b>0,06</b>	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>	0,00		0,19	0,06	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	<b>0,19</b>		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	0,01	0,00	0,00	0,00	<b>0,98</b>	0,00	0,06	0,00		0,00	0,00	0,00
13	<b>1,00</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,18</b>	0,00	0,00	<b>0,39</b>	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>		0,00
15	0,00	0,00	0,00	<b>1,00</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Наблюдалось незначительное увеличение числа совпадений  $k$  для выборок треморограмм у тренированных. В целом для треморограмм и кардиоинтервалов характерно небольшое значение  $k$ , но при напряжении организма доля стохастики увеличивается ( $k$  нарастает), что наблюдается у нетренированных студентов после дозированной нагрузки. У тренированных наоборот идет уменьшение значений  $k$ , у которых при физической нагрузке формируется состояние адекватной мобилизации.

**Заключение.** Расчет матриц парных сравнений выборок тренированных испытуемых показал уменьшение числа совпадений  $k=12$  для выборок кардиоинтервалов, что свидетельствует о стабилизирующем влиянии физической нагрузки на группы испытуемых.

У нетренированных испытуемых  $k=21$  наоборот увеличивалось после физической нагрузки (приседаний), что показывает недостаточную сформированность у них адаптационных механизмов, а также существенное напряжение регуляторных процессов и степень рассогласования параметров функциональных систем организма.

Новые методы могут быть использованы для оценки адекватности физических тренировок индивидуальному функциональному резерву. Изучение состояния механизмов регуляции, определение степе-

ни напряжения регуляторных систем имеют большое значение для оценки особенностей адаптации организма человека к физическим нагрузкам.

### Литература

1. Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Зимин М.И., Попов Ю.М. Математические основы глобальной нестабильности биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. №1. С. 54–58.
2. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикина О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. №9. С. 50–55.
3. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Особенности гестозов и нарушений углеводного обмена // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №3. С. 14–16.
4. Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Коваленко Т.Н. Системный анализ признаков дислипидемии, характеризующий биологические факторы адаптации у больных сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №1. С. 15–17.
5. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Синенко Д.В. Нейрокомпьютерная идентификация параметров порядка в геронтологии // Успехи геронтологии. 2015. Т. 28, №3. С. 435–440.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Вегетативная нервная система и функциональная асимметрия в геронтологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf> (дата обращения 03.03.2015). DOI: 10.12737/8625.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикина О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–60.
8. Еськов В.М., Полухин В.В., Дерпак В.Ю., Пашнин А.С. Математическое моделирование произвольных движений в норме и при патологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. №2. С. 75–86.
9. Живогляд Р.Н., Хадарцева К.А., Живаева Н.В., Сорокина Л.С. Хаотическая динамика параметров нейровегетативной системы жителей Югры в норме и при патологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2014. №3. С. 17–24.
10. Козупица Г.С., Русак С.Н., Филатова О.Е., Еськов В.В., Шевченко Н.Г. Динамика статуса вегетативной нервной системы у учащихся младших классов в погодных условиях г. Сургута // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №4. С. 92–95.
11. Козупица Г.С., Ватамова С.Н., Гараева Г.Р., Филатов М.А., Шумилов С.П. Теория хаоса-самоорганизации в описании функциональных систем организма человека // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, №2. С. 15–20.
12. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Два типа подходов в развитии персонализированной медицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. №1. С. 81–88.
13. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.

### References

1. Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Zimin MI, Popov YM. Matematicheskie osnovy global'noy nestabil'nosti biosistem. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2014;1:54-8. Russian.
2. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoogo naseleniya Yugry. Ekologiya cheloveka. 2015;9:50-5. Russian.
3. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Osobennosti gestozov i narusheniy uglevodnogo obmena. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(3):14-6. Russian.
4. Dobrynina IY, Dobrynin YV, Es'kov VM, Kovalenko TN. Sistemnyy analiz priznakov dislipidemii, kharakterizuyushchiy biologicheskie faktory adaptatsii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa s razlichnymi klinicheskimi variantami techeniya, postoyanno prozhivayushchikh v usloviyakh Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):15-7. Russian.
5. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA, Sinenko DV. Neyrokomp'yuternaya identifikatsiya parametrov poryadka v gerontologii. Uspekhi gerontologii. 2015;28(3):435-40. Russian.
6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA. Vegetativnaya nervnaya sistema i funktsional'naya asimmetriya v gerontologii (obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elek-

tronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Mar 03];1: [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5066.pdf>. DOI: 10.12737/8625.

7. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neyroemulyatory pri identifikatsii parametrov poryadka v ekologii cheloveka. *Ekologiya cheloveka*. 2015;5:57-60. Russian.

8. Es'kov VM, Polukhin VV, Derpak VY, Pashnin AS. Matematicheskoe modelirovanie neproizvol'nykh dvizheniy v norme i pri patologii. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2015;2:75-86. Russian.

9. Zhivoglyad RN, Khadartseva KA, Zhivaeva NV, Sorokina LS. Khaoticheskaya dinamika parametrov neyrovegetativnoy sistemy zhiteley Yugry v norme i pri patologii. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2014;3: 17-24. Russian.

10. Kozupitsa GS, Rusak SN, Filatova OE, Es'kov VV, Shevchenko NG. Dinamika statusa vegetativnoy nervnoy sistemy u uchashchikhsya mladshikh klassov v pogodnykh usloviyakh g. Surguta. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013;20(4):92-5. Russian.

11. Kozupitsa GS, Vatamova SN, Garaeva GR, Filatov MA, Shumilov SP. Teoriya khaos-samoorganizatsii v opisaniy funktsional'nykh sistem organizma cheloveka. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014;21(2):15-20. Russian.

12. Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Es'kov VV. Dva tipa podkhodov v razvitii personifitsirovannoy meditsiny. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2015;1:81-8. Russian.

13. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie)*. 2015 [cited 2015 Mar 25];1: [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410.

---

**Библиографическая ссылка:**

Башкатова Ю.В., Карпин В.А., Тен Р.Б., Шакирова Л.С. Матрицы парных сравнений выборок в оценке влияния дозированных физических нагрузок на организм // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/3-1.pdf> (дата обращения: 26.02.2016). DOI: 10.12737/18450.

ЭНТРОПИИ В ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ ТРЕМОРА С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ  
ХАОСА И САМООРГАНИЗАЦИИ

Д.В. ГОРБУНОВ, Д.К. БЕРЕСТИН, Н.А. ЧЕРНИКОВ, Т.В. СТРЕЛЬЦОВА

*БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»  
проспект Ленина, 1, г. Сургут, 628412*

**Аннотация.** Рассматривается эволюция биосистем на примере изменения параметров тремора и значений энтропии Шеннона одного и того же испытуемого (15 измерений по 15 выборок). Изменения параметров тремора наблюдаются как у одного и того же испытуемого так и для группы испытуемых. При этом статистические параметры уникальны, то есть они характерны только для конкретного интервала времени  $\Delta t$ . В рамках теории хаоса-самоорганизации и по этой причине всегда рассчитываются квазиаттракторы треморограмм в двумерном или трёхмерном фазовом пространстве состояний. Расчёт значений энтропии Шеннона показывает, что статистически выборки энтропии не различаются, а результат матриц парного сравнения выборок энтропии похож на результат матриц парного сравнения выборок от хаотического генератора. В работе демонстрируется, что метод расчета энтропии Шеннона  $E$  может быть использован в оценке параметров гомеостаза в системе регуляции тремора, но он обладает низкой чувствительностью.

**Ключевые слова:** тремор, энтропия Шеннона, квазиаттрактор.

ENTROPY IN THE EVALUATION OF TREMOR PARAMETERS FROM THE POSITION OF THE  
CHAOS THEORY AND SELF-ORGANIZATION

D.V. GORBUNOV, D.K. BERESTIN, N.A. CHERNIKOV, T.V. STRELTSOVA

*Surgut State University, Lenin pr., 1, Surgut, 628412*

**Abstract.** The evolution of biological systems on the example of measuring the parameters of tremor and values of the Shannon entropy of the same test (15 measurements on 15 samples) was carried out. Changes tremor parameters observed both in the same subject or a group of subjects. The statistical parameters are unique, they are specific to a particular time interval  $\Delta t$ . In the framework of the theory of chaos, self-organization and for this reason it is always calculated in the two-dimensional quasi-attractor tremorograms or three-dimensional phase space of states. Calculation of entropy values Shannon showed that statistically the sample entropy does not vary, but the result of the matrix pairwise comparison of samples of entropy is similar to the result of the matrix pairwise comparison of samples from a random generator. The article demonstrates that the method of calculating the Shannon entropy  $E$  can be used in assessing the homeostasis parameters tremor regulation system, but it has low sensitivity.

**Key words:** tremor, Shannon entropy, quasi-attractor.

**Введение.** В ряде работ [4, 6-9] было продемонстрировано, что любой интервал регистрируемых параметров тремора будет уникален и не повторим. Такой эффект впервые пытался представить Н.А. Бернштейн в 1947 г. в своей книге «О построении движения», но количественно такую особую динамику в виде «повторение без повторений» он не описывал [5]. Иными словами любая *треморограмма* (ТМГ), фактически, применима для исследования только в конкретный момент времени [1-4, 6-7, 10, 13-16]. Подобные изменения параметров тремора наблюдаются у любого испытуемого и получается, что статистические параметры будут тоже уникальны, то есть они реальны только в конкретный момент времени [1-4, 6-8, 11, 12]. В следующий момент времени параметры будут другими и, соответственно, стохастические результаты в виде разовой выборки будут применимы только как уникальный процесс.

На этом основана вся *теория хаоса-самоорганизации* (ТХС) и по этой причине мы всегда рассчитываем *квазиаттракторы* (КА) треморограмм в двумерном ( $x_1$  – координата,  $x_2=dx_1/dt$  – скорость движения пальца) или трёхмерном ( $x_3=dx_2/dt$  – ускорение перемещения пальца) *фазовом пространстве состояний* (ФПС). При этом остаётся открытой проблема соотношения стохастического подхода (в частности, энтропийного) и методов ТХС [1-4, 6-9, 16-19]. Определению границ стохастики и посвящается настоящее исследование. В рамках ТХС мы изучаем сами выборки треморограмм на интервале  $\Delta t_j=5$  сек, их значения энтропии  $E$  в условиях многократных повторов измерений.

**1. Стохастический и хаотический подход в оценке треморограмм.** Сразу отметим, что при квантовании треморограмм с периодом квантования  $\Delta\tau=10$  мсек мы получали некоторые выборки  $x_j=x_j(t)$ , которые представляли положение пальца с металлической пластиной (2) в пространстве (рис. 1) по отношению к датчику (1) регистрации координаты  $x_i$  (положение пальца в пространстве) в виде выборок треморограмм  $x_i$ . Далее сигнал  $x_j(t)$  дифференцировался и получался вектор  $x(t)=(x_1, x_2)^T$ . Вся установка включала в себя токовихревой датчик, усилители сигнала, АЦП и ЭВМ, которая кодировала и сохраняла информацию в виде отдельных файлов.

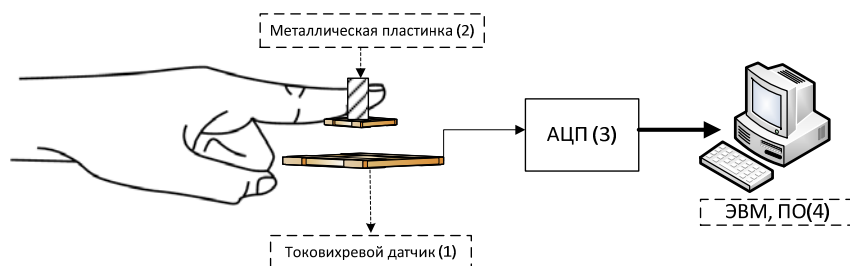


Рис.1. Схема биоизмерительного комплекса регистрации тремора и теппинга

В начале исследования были рассчитаны матрицы парного сравнения для 15-ти серий исследований по 15 выборок в каждой серии. Как типовой пример одной из таких матриц парного сравнения выборок треморограмм одного и того же испытуемого (число повторов  $N=15$ ), полученную с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, мы представляем в табл. 1. Здесь число совпадений  $k=3$ , т.е. из всех возможных пар сравнения (всего 105 пар) только 3 пары можно отнести к одной генеральной совокупности, остальные 102 пары разные. Очевидно, что возможность «совпадения» выборок очень невелика, практически все выборки разные и это является особенностью систем третьего типа. Отметим, что для тремора всегда число совпадений очень невелико [7]. Более того при повторных проведениях исследования 15 раз по 15 выборок, число совпадений  $k$  незначительно изменяется и всегда из всевозможных 105 пар имеем 3-7% совпадений.

Таблица 1

**Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ**  
 (число повторов в одной серии опытов  $N=15$ ), использовался критерий Вилкоксона  
 (уровень значимости  $p<0.05$ , число совпадений  $k=3$ )

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<b>0.96</b>	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.02	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<b>0.15</b>	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		<b>0.42</b>	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	0.42		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Так же для полученных 225 выборок тремора от одного испытуемого были рассчитаны в виде площади  $S_j$  для каждой  $j$ -ой выборки параметров КА. При анализе данных результаты исследования были разбиты на 15 серий испытаний по 15 выборок в каждой серии. В результате проделанных расчётов можно сказать, что средние значения каждой серии изменяются от  $1.33 \times 10^{-8}$  до  $2.86 \times 10^{-8}$ . Согласно результатам, полученным при парном сравнении каждой серии испытания, число совпадений выборок



площадей КА  $k=68$ , т. е. 37 пар разные, а остальные 68 пар можно отнести к одной генеральной совокупности из всех 15-ти разных выборках. Аналогичным образом рассчитывались объёмы  $V_G$  квазиаттракторов и парно сравнивались все со всеми. Полученные результаты очень близки к результатам для площадей КА, число совпадений при парном сравнении выборок  $V_G$  объёмов КА несколько выше, здесь  $k=72$ .

**2. Энтропийный подход в оценке треморограмм.** Использовался один из методов стохастики, широко применяемой в теории информации и термодинамики, в виде расчёта значения энтропии Шеннона. Энтропия Шеннона связана с распределением вероятностей амплитуд колебаний движения. Фактически, это мера упорядоченности выборок  $x_i$  – компонент вектора состояния системы (ВСС)  $x(t)$  в фазовом пространстве состояний (ФПС). Формальное определение энтропии для независимых случайных событий  $x$  с  $n$  возможными состояниями (от 1 до  $n$ ,  $p$  – функция вероятности) рассчитывается по формуле: где  $p$  – функция вероятности. Отдельно, нами производилось сравнение значений  $E$  с особенностями функциональных состояний.

Эта процедура нами сейчас выполнялась только для одной координаты  $x_1(t)$ , а вторая координата (скорость)  $x_2=dx_1/dt$  входила в вектор  $x=(x_1, x_2)^T$ . Этот ВСС  $x(t)$ , который совершал непрерывные хаотические движения в таком двухмерном ФПС, демонстрировал хаотическую динамику своих параметров в пределах КА. Само это движение у нас оценивалось в рамках расчёта энтропией  $E$  и параметров КА, значения энтропии Шеннона  $E$  для всех 225 выборок представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты статистической обработки динамики поведения E – энтропии Шеннона для тремора одного и того же человека (число повторов  $N=15 \times 15$ )**

	$E_1$	$E_2$	$E_3$	$E_4$	$E_5$	$E_6$	$E_7$	$E_8$	$E_9$	$E_{10}$	$E_{11}$	$E_{12}$	$E_{13}$	$E_{14}$	$E_{15}$
1	3.32	3.32	3.12	3.12	3.32	3.32	3.12	2.64	3.32	3.12	3.32	3.32	3.32	3.12	2.92
2	3.32	3.32	3.12	3.12	2.92	2.84	3.12	3.32	3.32	2.72	3.32	3.32	2.92	3.12	3.32
3	3.12	3.12	3.12	3.32	3.12	3.12	3.12	3.32	3.12	2.84	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12
4	3.12	2.92	3.12	3.12	3.32	3.12	3.12	3.12	3.12	2.72	3.32	3.32	3.12	3.32	2.92
5	3.32	2.92	3.12	2.92	3.12	3.12	2.64	3.12	3.32	2.92	2.92	3.12	3.32	3.12	3.32
6	2.92	3.32	3.32	3.12	3.32	2.92	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	3.32	3.12	3.12	3.12
7	3.32	2.92	3.32	3.32	3.12	3.12	3.32	2.92	3.32	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	3.32
8	3.12	3.32	3.32	2.52	3.32	3.12	2.84	3.12	3.32	2.84	3.12	3.12	3.12	2.92	3.12
9	3.32	3.12	3.12	3.32	3.32	3.32	2.92	3.12	3.32	3.32	3.12	3.32	3.12	2.84	3.32
10	2.92	2.92	3.32	2.84	3.12	3.12	3.32	3.12	3.32	3.32	2.92	3.32	2.92	3.32	3.32
11	3.32	3.32	3.32	3.32	3.32	3.12	3.12	3.32	2.84	3.32	3.32	2.92	3.32	3.32	3.32
12	2.92	3.32	3.12	3.32	3.32	3.12	3.32	3.32	2.92	3.12	3.32	3.12	3.12	2.92	3.32
13	2.84	3.32	3.12	3.32	3.12	2.92	3.32	3.32	2.84	2.92	2.84	3.32	3.12	3.12	3.32
14	3.32	3.32	3.12	3.32	3.32	3.32	3.12	2.92	3.12	3.32	3.32	2.92	3.12	3.32	2.92
15	2.92	2.84	3.12	3.12	3.32	3.32	3.12	3.12	3.32	3.12	3.12	3.32	3.32	2.92	3.32
$\langle E \rangle$	3.14	3.15	3.18	3.14	3.22	3.13	3.11	3.13	3.17	3.05	3.15	3.20	3.14	3.11	3.20

Так же для полученных 225 выборок энтропии Шеннона строилась матрица парного сравнения всех выборок энтропий от одного и того же испытуемого. Результат такого сравнения показал, что число совпадений  $k=102$ . Такое же число совпадений получается и для детерминированного хаоса (выборки, полученные на хаотическом генераторе чисел), такие выборки всегда демонстрируют 97-99% совпадений и имеют равномерное распределение, пример такой матрицы представлен в табл. 3, здесь число совпадений  $k=104$ .

Матрица парных сравнений модельной хаотической выборки ( $N=300$ ), использовался критерия Вилкоксона (уровень значимости  $p<0.05$ , число совпадений  $k=104$ )

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.72	0.72	0.56	0.51	0.13	0.17	0.89	0.35	0.60	0.79	0.34	0.96	0.22	0.74
2	0.72		1.00	0.83	0.74	0.26	0.33	0.63	0.56	0.85	0.55	0.57	0.71	0.40	0.98
3	0.72	1.00		0.83	0.72	0.23	0.30	0.62	0.57	0.85	0.52	0.56	0.69	0.37	0.98
4	0.56	0.83	0.83		0.89	0.34	0.44	0.48	0.70	0.98	0.38	0.72	0.55	0.49	0.80
5	0.51	0.74	0.72	0.89		0.42	0.53	0.38	0.80	0.87	0.34	0.83	0.45	0.57	0.71
6	0.13	0.26	0.23	0.34	0.42		0.88	0.11	0.57	0.33	<b>0.05</b>	0.56	0.14	0.80	0.23
7	0.17	0.33	0.30	0.44	0.53	0.88		0.14	0.69	0.44	0.09	0.68	0.18	0.92	0.30
8	0.89	0.63	0.62	0.48	0.38	0.11	0.14		0.29	0.52	0.91	0.30	0.93	0.14	0.64
9	0.35	0.56	0.57	0.70	0.80	0.57	0.69	0.29		0.71	0.23	0.98	0.32	0.77	0.55
10	0.60	0.85	0.85	0.98	0.87	0.33	0.44	0.52	0.71		0.41	0.71	0.57	0.46	0.83
11	0.79	0.55	0.52	0.38	0.34	0.05	0.09	0.91	0.23	0.41		0.25	0.84	0.14	0.56
12	0.34	0.57	0.56	0.72	0.83	0.56	0.68	0.30	0.98	0.71	0.25		0.35	0.75	0.57
13	0.96	0.71	0.69	0.55	0.45	0.14	0.18	0.93	0.32	0.57	0.84	0.35		0.19	0.72
14	0.22	0.40	0.37	0.49	0.57	0.80	0.92	0.14	0.77	0.46	0.14	0.75	0.19		0.35
15	0.74	0.98	0.98	0.80	0.71	0.23	0.30	0.64	0.55	0.83	0.56	0.57	0.72	0.35	

Эти результаты статистической проверки на нормальность распределения треморограмм испытуемых по критерию Шапиро-Уилка, демонстрируют не параметрический тип распределения. Поэтому для выявления различий показателей треморограмм испытуемых нами использовались методы не параметрической статистики. Однако, энтропия Шеннона  $E$  не дает столь существенных различий для повторов измерения подряд от одного испытуемого и между двумя функциональными состояниями (тремор до холододового воздействия и после).

**Заключение.** На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что метод расчёта энтропий Шеннона  $E$  может быть использован в оценке адаптивных изменений в системе регуляции тремора, но он обладает слабой чувствительностью и с позиций стохастики может быть вообще не чувствительным. В результате построения матрицы парного сравнения для энтропии Шеннона можно сказать, что число совпадений пар выборок энтропии Шеннона в такой матриц такое же как и для детерминированного хаоса, порядка 97-99 % пар совпадений.

Метод расчёта матриц парных сравнений выборок треморограмм целесообразно использовать для оценки реакции системы регуляции тремора. Так как этот метод может уловить незначительные изменения в параметрах гомеостаза.

### Литература

1. Адайкин В.А., Еськов В.М., Добрынина И.Ю., Дроздович Е.А., Полухин В.В. Оценка хаотичной динамики параметров вектора состояния организма человека с нарушениями углеводного обмена // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 2. С. 153–155.
2. Адайкин В.И., Берестин К.Н., Глушук А.А., Лазарев В.В., Полухин В.В., Русак С.Н., Филатова О.Е. Стохастические и хаотические подходы в оценке влияния метеофакторов на заболеваемость населения на примере ХМАО-Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 2. С. 7–9.
3. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 208–210.
4. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 208–210.
5. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254с.
6. Буров И.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Голушков В.Н. Анализ параметров психофизиологических функций учащихся Югры с помощью методов многомерных фазовых пространств // Современные наукоемкие технологии. 2010. № 12. С. 12–13.
7. Гавриленко Т.В., Баженова А.Е., Балтикова А.А., Башкатова Ю.В., Майстренко Е.В. Метод многомерных фазовых пространств в оценке хаотической динамики тремора // Вестник новых медицин-

ских технологий (электронное издание). 2013. № 1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf> (дата обращения 15.04.2013).

8. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Зуевская Т.В. Гирудотерапевтическое управление гомеостазом человека при гинекологических патологиях в условиях севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 25–27.

9. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Системный кластерный анализ показателей функций организма женщин с опг-гестозом в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 4. С. 61–62.

10. Добрынина И.Ю., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Особенности гестозов и нарушений углеводного обмена // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 3. С. 14–16.

11. Добрынина И.Ю., Горбунов Д.В., Козлова В.В., Синенко Д.В., Филатова Д.Ю. Особенности кардиоинтервалов: хаос и стохастика в описании сложных биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 19–26.

12. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем -альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

13. Еськов В.В., Гараева Г.Р., Синенко Д.В., Филатова Д.Ю., Третьяков С.А. Кинематические характеристики движения квазиаттракторов в оценке лечебных эффектов кинезотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 128–136.

14. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Хадарцев А.А., Чантурия С.М., Шипилова Т.Н. Идентификация параметров порядка при женских патологиях в аспекте системного синтеза // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5, № 3. С. 630–633.

15. Еськов В.М., Адайкин В.И., Добрынин Ю.В., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Насколько экономически эффективно внедрение методов теории хаоса и синергетики в здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 25–28.

16. Еськов В.М., Еськов В.В., Майстренко Е.В., Пашнин А.С., Устименко А.А. Расчет степени синергизма в кардио-респираторной системе человека в условиях перепада температуры окружающей среды // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 118–121.

17. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 106–110.

18. Еськов В.М., Полухин В.В., Дерпак В.Ю., Пашнин А.С. Математическое моделирование непроизвольных движений в норме и при патологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 2. С. 75–86.

19. Нифонтова О.Л., Бурыкин Ю.Г., Майстренко Е.В., Хисамова А.В. Системный анализ в сравнительной оценке антропометрических показателей детей школьного возраста Тюменского Севера // Информатика и системы управления. 2010. № 2. С. 167–170.

20. Русак С.Н., Козупица Г.С., Филатова О.Е., Еськов В.В., Шевченко Н.Г. Динамика статуса вегетативной нервной системы у учащихся младших классов в погодных условиях г. Сургута // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 4. С. 92–95.

#### References

1. Adaykin VA, Es'kov VM, Dobrynina IY, Drozdovich EA, Polukhin VV. Otsenka khaotich-noy dinamiki parametrov vektora sostoyaniya organizma cheloveka s narusheniyami uglevodnogo obmena. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(2):153-5. Russian.

2. Adaykin VI, Berestin KN, Glushchuk AA, Lazarev BV, Polukhin VV, Rusak CN, Filatova OE. Stokhasticheskie i khaoticheskie podkhody v otsenke vliyaniya meteofaktorov na zaboлеваemost' naseleniya na primere KhMAO-Yugry. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(2):7-9. Russian.

3. Ausheva FI, Dobrynina IY, Mishina EA, Polukhin VV, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz sutochnoy dinamiki pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh pri arterial'noy gipertenzii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):208-10. Russian.

4. Ausheva FI, Dobrynina IY, Mishina EA, Polukhin VV, Khadartseva KA. Sistemnyy analiz sutochnoy dinamiki pokazateley serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh pri arterial'noy gipertenzii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):208-10. Russian.

5. Bernshteyn NA. O postroenii dvizheniy. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.

6. Burov IV, Filatov MA, Filatova DY, Golushkov VN. Analiz parametrov psikhofiziologicheskikh funktsiy uhashchikhysya Yugry s pomoshch'yu metodov mnogomernykh fazovykh prostranstv. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2010;12:12-3. Russian.

7. Gavrilenko TV, Bazhenova AE, Baltikova AA, Bashkatova YV, Maystrenko EV. Metod mnogomernykh fazovykh prostranstv v otsenke khaoticheskoy dinamiki tremora. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Apr 15];1: [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4340.pdf>.
8. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV. Girudoterapevticheskoe upravlenie gomeostazom cheloveka pri ginekologicheskikh patologiyakh v usloviyakh severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):25-7. Russian.
9. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Sistemnyy klasternyy analiz pokazateley funktsiy organizma zhenshchin s opgegestozom v usloviyakh Severa RF. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(4):61-2. Russian.
10. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Chanturiya SM, Shipilova TN. Osobennosti gestozov i narusheniyy uglevodnogo obmena. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(3):14-6. Russian.
11. Dobrynina IY, Gorbunov DV, Kozlova VV, Sinenko DV, Filatova DY. Osobennosti kardiointervalov: khaos i stokhastika v opisaniy slozhnykh biosistem. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):19-26. Russian.
12. Dudin NS, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem -alternativa teorii AM. Lyapunova. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):336. Russian.
13. Es'kov VV, Garaeva GR, Sinenko DV, Filatova DY, Tretyakov SA. Kinematicheskie kharakteristiki dvizheniya kvaziattraktorov v otsenke lechebnykh effektov kinezoterapii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):128-36. Russian.
14. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Khadartsev AA, Chanturiya SM, Shipilova TN. Identifikatsiya parametrov poryadka pri zhenskikh patologiyakh v aspekte sistemnogo sinteza. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(3):630-3. Russian.
15. Es'kov VM, Adaykin VI, Dobrynin YV, Polukhin VV, Khadartseva KA. Naskol'ko ekonomicheskoeffektivno vnedrenie metodov teorii khaosa i sinergetiki v zdravookhraneniye. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(1):25-8. Russian.
16. Es'kov VM, Es'kov VV, Maystrenko EV, Pashnin AS, Ustimenko AA. Raschet stepeni sinergizma v kardiorespiratornoy sisteme cheloveka v usloviyakh perepada temperatury okruzhayushchey sredy. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):118-21. Russian.
17. Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DY. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhattraktornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kinezoterapii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):106-10. Russian.
18. Es'kov VM, Polukhin VV, Derpak VY, Pashnin AS. Matematicheskoe modelirovaniye neproizvolnykh dvizheniy v norme i pri patologii. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;2:75-86. Russian.
19. Nifontova OL, Burykin YG, Maystrenko EV, Khisamova AV. Sistemnyy analiz v sravnitel'noy otsenke antropometricheskikh pokazateley detey shkol'nogo vozrasta Tyumenskogo Severa. Informatika i sistemy upravleniya. 2010;2:167-70. Russian.
20. Rusak SN, Kozupitsa GS, Filatova OE, Es'kov VV, Shevchenko NG. Dinamika statusa vegetativnoy nervnoy sistemy u uchashchikhnya mladshikh klassov v pogodnykh usloviyakh g. Surguta. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):92-5. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Горбунов Д.В., Берестин Д.К., Черников Н.А., Стрельцова Т.В. Энтропии в оценке параметров тремора с позиции теории хаоса и самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/3-2.pdf> (дата обращения: 03.03.2016). DOI: 10.12737/18451.

О ВЛИЯНИИ БАЗОВЫХ СТАНЦИЙ СОТОВОЙ СВЯЗИ НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ  
БОЛЕЗНЯМИ VI, VIII, IX И XVII КЛАССОВ

П.В. НЕФЁДОВ\*, О.А. ПЧЁЛЬНИК\*\*, А.Г. КУНДЕЛЕКОВ\*, С.С. КОЛЫЧЕВА\*, Л.В. НЕФЁДОВА\*

\*ГБОУ ВПО «Кубанский Государственный медицинский университет» Минздрава России,  
ул. Седина, 4, г. Краснодар, 350064. e-mail: pv37@mail.ru

\*\*Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека (Роспотребнадзор) по Краснодарскому краю,  
ул. Рашилевская, 100, г. Краснодар, 350000. e-mail: sith789@yandex.ru

**Аннотация.** Использование информационно-коммуникационных технологий на принципе электромагнитных излучений стало неотъемлемой частью современной жизни. Между тем, постоянное круглосуточное воздействие электромагнитных излучений на окружающую среду сформировало в обществе определенное беспокойство о возможном негативном их влиянии на здоровье человека. Многочисленные публикации ученых по этому вопросу носят отчасти противоречивый характер. В Краснодарском крае этот вопрос не изучался. Целью нашей работы была оценка возможной взаимосвязи между удельным количеством базовых станций сотовой связи (количество единиц на 100 тысяч населения) и частотой болезней VI (G00-G99), VIII (H60-H95), IX (I00-I99) и XVII (Q00-Q99) классов среди взрослого населения (от 18 лет и старше). Анализировали данные официальной статистики о динамике численности базовых станций и заболеваемости населения всех 44-х муниципальных образований края за 2001-2012 гг. Использовали регрессионный анализ, рассчитывали относительные риски и коэффициенты корреляции Пирсона, сравнивая процент районов с прямой и обратной связью между удельным количеством базовых станций и уровнем заболеваемости. Найдена существенная связь между удельным количеством базовых станций и частотой болезней VIII класса ( $RR=6,33$ ;  $r=0,924$ ;  $p<0,00001$ ) и болезней IX класса ( $RR=9,989$ ;  $r=0,9786$ ;  $p<0,00001$ ). По нашим данным, частота болезней VI и XVII классов не связана с развитием инфраструктуры мобильной связи.

**Ключевые слова:** базовые станции, взрослое население, болезни VI, VIII, IX и XVII классов, регрессионный и корреляционный анализ.

ABOUT THE EFFECTS OF CELLULAR BASE STATIONS ON THE INCIDENCE OF  
DISEASE VI, VIII, IX AND XVII CLASSES OF THE ADULT POPULATION OF THE  
KRASNODAR REGION

P.V. NEFEDOV\*, O.A. PCHELNIK\*\*, A.G. KUNDELEKOV\*, S.S. KOLYCHEVA\*, L.V. NEFEDOVA\*

\*Kuban State Medical University, Sedin St., 4, Krasnodar, e-mail: pv37@mail.ru

\*\*Management of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare  
(Rosпотребнадзор), the Krasnodar Territory, Rashpilevskaya St., 100, Krasnodar, 350000,  
e-mail: sith789@yandex.ru

**Abstract.** The use of the information and communication technologies on the principle of electromagnetic radiation (EMR) is an integral part of modern life. Meanwhile, the constant day and night effects of EMR on the environment in the society formed a certain concern about the possible negative impact on their health. Numerous publications of scientists on this issue are contradictory. In Krasnodar region, the issue has not been studied. The purpose of this study was to evaluate the possible relationship between the specific number (CC) base stations (BS) cellular (number of units per 100 thousand population) and the frequency of diseases VI (G00-G99), VIII (H60-H95), IX (I00-I99) and XVII (Q00-Q99) classes in the adult population (18 years and older). The authors analyzed the data of official statistics on the population dynamics of the BS and the morbidity of the population of the 44 municipalities of the region for the years 2001-2012. The authors used regression analysis, calculated relative (RR) risks and Pearson correlation coefficients, comparing the percentage of districts with forward and backward linkages between the Criminal Code of the BS and morbidity. It was found a significant link between the BS and the frequency of the Criminal Code of Class VIII disease ( $RR=6,33$ ;  $r=0,924$ ;  $r<0,00001$ ) and disease of grade IX ( $RR=9,989$ ;  $r=0,9786$ ;  $p<0,00001$ ). In authors' data, the incidence of diseases VI and XVII classes not associated with the development of mobile communication infrastructure.

**Key words:** base stations, adults, diseases VI, VIII, IX and XVII classes, regression and correlation analysis.

**Введение.** Бурное развитие в последние два десятилетия *мобильной связи* (МС), стремительное расширение сети *базовых станций* (БС) для её обслуживания обусловили формирование нового постоянно действующего на окружающую среду и человека, быстро растущего [11] фактора малой интенсивности – антропогенного электромагнитного фона, во много раз превышающего фон природный. Важно, что в отличие от многих других антропогенных загрязнителей, природа не обладает по отношению к нему самоочищающей способностью. Растёт беспокойство населения [6, 11, 13] и ученых [2, 7, 9] о возможном вреде для здоровья использования *мобильных телефонов* (МТ) и проживания вблизи БС сотовой связи.

Воздействию *электромагнитных излучений* (ЭМИ) МТ и БС на природу и организм человека посвящена обширная и достаточно противоречивая по своим результатам литература. Так, многие исследователи [1, 2, 4, 7, 9, 12, 13] приводят данные о негативном воздействии ЭМИ БС на здоровье населения, другие, наоборот, считают, что ЭМИ от БС в допустимых пределах не влияет на здоровье людей [5, 6, 8, 10, 14, 15].

В 2012 году в Краснодарском крае с его 5-миллионным населением на каждого жителя было зарегистрировано более 2-х *sim*-карт. Количество БС за период с 2001-2012 гг. выросло почти в 35 раз, а сеть МТ обслуживало более 7500 БС [3]. Между тем, исследований о влиянии БС на заболеваемость населения в крае не проводилось.

**Цель исследования.** В ретроспективных исследованиях изучить влияние БС мобильной связи на распространенность среди взрослого населения Краснодарского края болезней VI, VIII, IX и XVII классов.

**Материалы и методы исследований.** Материалом для работы служили сведения официальной статистики (ГБУЗ МИАЦ) об уровне заболеваемости взрослого населения (от 18 лет и старше) за период 2001-2012 гг. в 44-х муниципальных образованиях края (всего около 4 млн. человек) болезнями VI, VIII, IX и XVII классов, и годовые отчеты Роспотребнадзора о количестве БС в каждом муниципальном образовании (далее – районе). Во всех районах края рассчитывали базисные темпы ежегодного прироста удельного количества базовых станций за период 2001-2012 гг. (за базу принят 2001 год) и показатели *удельного количества* (УК) БС в каждом районе края (единиц на 100 тыс. населения). Районы ранжировали по уровню темпов прироста БС, затем сформировали 3 равные группы районов: с низким, средним и высоким темпами прироста БС. С целью учета не только темпов прироста БС, но и, одновременно, их количества в каждой группе районов рассчитывали среднее УК БС, при этом было отмечено, что чем ниже темп прироста БС, тем выше их УК. Сопоставляли два массива данных по годам за период 2001-2012 гг. в среднем по краю и по всем районам края в отдельности соответственно рангу темпов прироста в них УК БС.

Для оценки значимости связи между УК БС и уровнем заболеваемости населения в каждом районе в отдельности рассчитывали *коэффициенты корреляции Пирсона* (ККП) с помощью стандартного пакета прикладных программ ПК *Microsoft Excel*, а по группам районов в целом, использовали регрессионный анализ в технологии *STATGR21*. *Релятивный (относительный) риск* (RR) негативного воздействия ЭМИ БС рассчитывали, сравнивая процент районов с прямой и обратной связью между УК БС и уровнем заболеваемости. При этом число степеней свободы (*df*) принимали как  $n-2$ , а критический уровень значимости статистической достоверности – при  $p \leq 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение.**

##### **1. Болезни VI класса.**

1.1. При анализе зависимости между УК БС и распространённостью болезней нервной системы у взрослого населения края в целом (1-я группа, УК БС=47,8) было показано, что в 22-х районах ( $50,0 \pm 7,5\%$ ) имеет место прямая связь, при этом в 13-ти из них ( $29,6 \pm 6,9\%$ ) она была статистически достоверной, в том числе в 1-м ( $2,3\%$ ) очень сильной (ККП = 0,915), в 8-ми ( $18,2\%$ ) – сильной (ККП = от 0,713 до 0,864) и в 4-х ( $9,1\%$ ) – средней силы (ККП = от 0,594 до 0,668).

Столько же районов ( $50,0 \pm 7,5\%$ ) было с обратной связью с той лишь разницей, что статистически достоверную обратную связь нашли только в 7-ми районах ( $15,9 \pm 5,35\%$ ), из них в 2-х – сильную (ККП = -0,781 и -0,814), в 5-ти – средней силы (ККП = от -0,538 до -0,664).

**Показатели зависимости между уровнем заболеваемости взрослого населения Краснодарского края болезнями нервной системы (G00-G99) и удельным количеством базовых станций за период с 2001 по 2012 гг. по группам районов**

№ гр.	Районы края	УК БС, 2001-2012 гг.	Результаты регрессионного анализа		
			<i>r</i>	<i>R</i> <sup>2</sup> , %	ДУ, %
1.	Все районы края ( <i>n</i> =44)	47,8 (3,98...130,6)	0,476	22,66	90
2.	Районы с высоким темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	41,3 (1,5...119,3)	0,274	7,49	90
3.	Районы со средним темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	49,9 (3,62...132,99)	0,442	19,57	90
4.	Районы с низким темпом прироста БС ( <i>n</i> =14)	52,5 (7,02...140,2)	0,497	24,69	90

Примечание: УК БС – удельное количество БС на 100 тысяч населения; *r* – коэффициент корреляции линейной регрессии; *R*<sup>2</sup> – коэффициент детерминации; ДУ – доверительный уровень; \* – уровень статистической достоверности (*p*<0,05).

1.2. В районах с высоким темпом прироста (2-я группа, УК БС=41,3) прямая связь между УК БС и частотой болезней нервной системы была отмечена в 46,7±12,9% (7 районов), а с обратной связью в 8-ми районах (53,3±12,9%). Районов со статистически достоверной прямой и обратной связью было поровну (по 26,7±11,4%), в том числе в районах с прямой связью ККП = от 0,598 до 0,84 и в районах с обратной связью ККП = от -0,555 до -0,814. В этой группе районов (табл. 1) заметной связи между УК БС и заболеваемостью не обнаружено: *r*=0,27; *p*=0,3895.

1.3. В 3-ей группе прямая связь между УК БС и частотой болезней нервной системы найдена в 8-ми районах (53,3±12,9%), из них в 5-ти (33,33±12,1%) статистически достоверная (ККП = от 0,668 до 0,915). Между тем, в 7-ми районах (46,7±12,9) связь была обратной, из них в 3-х (20,0±10,3%) достоверной (ККП = от -0,576 до -0,664). В целом по группе (табл. 1) различие не существенно и недостоверно: *r* = 0,4424; *p* = 0,1498).

1.4. Результаты регрессионного анализа (табл. 1) свидетельствуют об отсутствии в 4-й группе районов прочной связи между УК БС и частотой болезней нервной системы: *r* = 0,4968; *p* = 0,1003. Так, из 14-ти районов 4-й группы в 7-ми (50,0±7,5%) связь между УК БС и частотой болезней нервной системы была прямой, в том числе в 4-х (28,6%) достоверной (ККП = от 0,613 до 0,864). Столько же (50,0±7,5%) в этой группе было районов с обратной и недостоверной связью (ККП = от -0,06 до -0,239).

Таким образом, развитие сети БС в крае согласно нашим данным (табл. 1) существенного влияния на частоту болезней нервной системы не оказало: *r*=0,476; *p*=0,1177).

## 2. Болезни VIII класса.

При анализе связи между УК БС и уровнем заболеваемости взрослого населения края болезнями уха и сосцевидного отростка выявлена иная картина (табл. 2).

2.1. Так, среди всех районов края (1-ая группа) в 86,36±5,17% случаев (38 районов) найдена прямая зависимость частоты болезней VIII класса от степени развития сети БС, в частности от их удельного количества. Из этих 38 районов в 26-ти (59,1±7,41%) она была статистически достоверной, в том числе в 1-м (2,27±2,27%) очень высокая (ККП=0,935), в 12-ти (27,27±6,7%) – высокая (ККП=от 0,711 до 0,878), в 13-ти (29,5±6,9%) – средней силы (ККП=от 0,516 до 0,699).

**Показатели зависимости между уровнем заболеваемости взрослого населения Краснодарского края болезнями уха и сосцевидного отростка (H60-H95) и удельным количеством базовых станций за период с 2001 по 2012 гг. по группам районов**

№ гр.	Районы края	УК БС, 2001-2012	Результаты регрессионного анализа		
			<i>r</i>	<i>R</i> <sup>2</sup> , %	ДУ, %
1.	Все районы края ( <i>n</i> =44)	47,8 (3,98...130,6)	0,924*	85,42	99
2.	Районы с высоким темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	41,3 (1,5...119,3)	0,881*	77,55	99
3.	Районы со средним темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	49,9 (3,62...132,99)	0,913*	83,28	99
4.	Районы с низким темпом прироста БС ( <i>n</i> =14)	52,5 (7,02...140,2)	0,912*	83,18	99

Примечание: УК БС – удельное количество БС на 100 тысяч населения;  
*r* – коэффициент корреляции линейной регрессии; *R*<sup>2</sup> – коэффициент детерминации;  
 ДУ – доверительный уровень; \* – уровень статистической достоверности (*p*<0,001)

Между тем, в 6-ти районах из 44-х (13,64±5,17%) связь была обратной недостоверной (ККП = от -0,08 до -0,41).

Сравнение частоты районов с прямой и обратной связью показало, что *t*=9,9; *p*<0,001; *RR*=6,33. Результаты регрессионного анализа данных по группе в целом (табл. 2) также показали высокую степень их достоверности (*r*=0,924; *p*<0,00001 при ДУ=99%).

2.2. Среди 15-ти районов с высоким темпом прироста БС, но самым низким УК БС (в среднем 41,3), в 12-ти из них (80,0±10,33) была отмечена прямая связь: в 7-ми (46,67±12,88%) статистически достоверная, в том числе в 1-м (6,67±6,44%) – очень сильная (ККП=0,935), в 5-ти (33,33±12,17%) – сильная (ККП=от 0,711 до 0,878), в 1-м (6,67±6,44%) – средней силы (ККП=0,588).

Обратная, но статистически недостоверная связь в этой группе отмечена только в 3-х районах (20,0±10,33%) из 15-ти.

В этой группе также было значительно и статистически достоверно (*t*=4,11; *p*<0,01) больше районов с прямой связью, при этом *RR*=4,0. Коэффициент линейной регрессии в целом по группе (табл. 2): *r*=0,881; *p*=0,0002; ДУ=99%.

2.3. В 3-ей группе со средним темпом прироста БС и удельным их количеством (49,9) в 14-ти районах (93,33±6,44%) найдена прямая связь между УК БС и распространенностью болезней уха и сосцевидного отростка. Среди них в 9-ти районах (60,0±12,65%) связь была статистически достоверной, их них в 4-х – сильной (ККП=от 0,755 до 0,856) и в 5-ти – средней силы (ККП=от 0,626 до 0,699). Только в 1-м районе из 15-ти (6,67±6,44%) была найдена очень слабой силы (ККП=-0,112) обратная связь.

Результаты анализа показывают, что в этой группе районов с прямой зависимостью между уровнем болезней VIII класса и УК БС их было статистически достоверно больше, чем районов с обратной связью (*t*=9,5; *p*<0,001; *RR*=14,0), при этом в целом по группе (табл. 2): *r*=0,913; *p*=0,00001 при ДУ=99%.

2.4. При анализе зависимости между уровнем заболеваемости населения болезнями уха и сосцевидного отростка и УК БС в 4-ой группе районов (*n*=14) прямая связь найдена в 12-ти районах (85,7±9,36%), в том числе в 6-ти (42,86±13,23%) достоверная, из них в 3-х сильная (ККП=от 0,743 до 0,844) и в 3-х (21,43±10,97) средней силы (ККП=от 0,64 до 0,69).

Вместе с тем, в 2-х (14,3±9,36%) районах этой группы связь была обратной и не достоверная (ККП=-0,15 и -0,29).

Как видно, и в этой группе было значительно больше районов с прямой связью между изучаемыми процессами нежели со связью обратной (*t*=5,39; *p*<0,001; *RR*=6,0), а в целом по группе (табл.2): *r*=0,912 и *p*=0,00001 при ДУ=99%.

Таким образом, работа показала, что между УК БС и частотой болезней уха и сосцевидного отростка существует прямая связь, несколько менее выраженная среди районов с высоким темпом прироста БС, но и наименьшим удельным количеством.

### 3. Болезни IX класса.

Обоснованный и особый интерес представлял анализ взаимосвязи между ростом сети БС и распространённостью в Краснодарском крае болезней системы кровообращения, обобщённый анализ которого по группам районов приведён в табл. 3.



3.1. Изучение этого вопроса применительно ко всему взрослому населению края (гр. 1) показало, что между УК БС и уровнем болезней системы кровообращения в 40 районах из всех 44-х (90,9±4,3%) имела место прямая связь. В 37-х районах (84,1±5,5%) эта связь отличалась статистической достоверностью, из них в 6-ти районах (13,6±5,16%) очень сильной (ККП = от 0,917 до 0,977), в 20-ти (45,45±7,5%) – сильной (ККП = от 0,701 до 0,899) и в 11-ти (25,0±6,53%) – средней силы (ККП = от 0,545 до 0,695).

Обратная связь была найдена только в 4-х (9,09±4,33%) из 44 районов, в том числе в 1-м (2,27±2,25%) она была средней силы статистической достоверности (ККП=-0,656).

Сопоставление количества районов с прямой и обратной связью показало высокую статистически достоверную степень различия между ними:  $t=13,4$ ;  $p<0,001$ ;  $RR=9,989$ . Сравнение соотношения районов со статистически достоверной прямой и обратной связью показало, что  $t=11,2$ ;  $p<0,001$  в пользу прямой связи, при этом  $RR=34,1$ .

Убедительны также и результаты регрессионного анализа (табл. 3) по группе в целом:  $r=0,9786$ ;  $p=0,00001$  при ДУ=99%.

3.2. В районах с высоким темпом прироста БС и, одновременно с самым низким их удельным количеством (гр. 2) из 15-ти районов в 13-ти (86,7±8,76%) найдена прямая связь между УК БС и распространенностью болезней системы кровообращения. При этом в 9-ти районах (60,0±12,65%) она оказалась достоверной, в том числе в 4-х (26,7 ±11,0%) очень тесной (ККП = от 0,917 до 0,977), в 4-х (26,7 ±11,0%) тесной (ККП = от 0,843 до 0,899) и в 1-м районе (6,7±6,4%) средней силы (ККП =0,675).

Обратная связь между изучаемыми процессами была отмечена только в 2-х (13,3±8,76%) из 15-ти районов, из них в 1-м (6,7±6,43%) достоверная средней силы (ККП=-0,656).

Соотношение районов с прямой и обратной связью в этой группе показало, что  $t=5,9$ ;  $p<0,001$ ;  $RR=6,5$ , а по результатам регрессионного анализа (табл. 3.):  $r=0,9301$ ;  $p=0,00001$  при ДУ=99%.

Таблица 3

**Показатели зависимости между уровнем заболеваемости взрослого населения Краснодарского края болезнями системы кровообращения (I00-I99) и удельным количеством базовых станций за период с 2001 по 2012 гг. по группам районов**

№ гр.	Районы края	УК БС, 2001-2012 гг.	Результаты регрессионного анализа		
			<i>r</i>	<i>R</i> <sup>2</sup> , %	ДУ, %
1.	Все районы края ( <i>n</i> =44)	47,8 (3,98...130,6)	0,98*	95,8	99
2.	Районы с высоким темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	41,3 (1,5...119,3)	0,93*	86,5	99
3.	Районы со средним темпом прироста БС ( <i>n</i> =15)	49,9 (3,62...132,99)	0,97*	94,5	99
4.	Районы с низким темпом прироста БС ( <i>n</i> =14)	52,5 (7,02...140,2)	0,96*	92,1	99

Примечание: УК БС – удельное количество БС на 100 тысяч населения; *r* – коэффициент корреляции линейной регрессии; *R*<sup>2</sup> – коэффициент детерминации; ДУ – доверительный уровень; \* – уровень статистической достоверности ( $p<0,001$ ).

3.3. В группе районов со средними величинами темпов прироста БС и их удельным количеством (гр. 3) между УК БС и болезнями системы кровообращения в 14-ти районах из 15-ти (93,3±6,44%) зафиксирована прямая связь, при этом практически во всех случаях (в 13-ти районах, то есть в 86,7±8,76% случаев) подтвержденная статистически. В 1-м районе (6,67±6,43%) она была очень сильной (ККП=0,974), в 10-ти (66,7±12,17%) сильной (ККП = от 0,701 до 0,899) и в 2-х (13,33±8,78%) средней силы (ККП = от 0,577 до 0,591).

Лишь в 1-м из 15-ти районов (6,67±6,43%) связь оказалась обратной, не достоверной (ККП=-0,284). Различия между районами с прямой и обратной связью статистически достоверно:  $t=9,5$ ;  $p<0,001$ ;  $RR=13,99$ , а по результатам регрессионного анализа (табл. 3) в целом по группе:  $r=0,9720$ ;  $p=0,00001$  при ДУ=99%.

3.4. Группа районов с низким темпом прироста БС (гр. 4) отличается наибольшим их удельным количеством (в среднем 52,5 шт. на 100 тысяч населения). В этой группе из 14-ти районов в 13-ти (92,86±6,88%) связь между УК БС и частотой болезней системы кровообращения была прямой, в том числе в 12-ти (85,71±9,35%) – достоверная, из них в 1-м районе очень сильная (ККП=0,925), в 6-ти – сильная (ККП = от 0,731 до 0,883), в 5-ти – средней силы (ККП = от 0,596 до 0,695). Обратная слабой силы связь (ККП=-0,277) отмечена из 14-ти районов этой группы только в 1-м районе (7,14±6,88%).

Различие в количестве районов с прямой и обратной связью было статистически достоверным:  $t=8,81$ ;  $p<0,001$ ;  $RR=13,0$ . Результаты регрессионного анализа (табл. 3) также свидетельствуют о высокой степени достоверности различия районов с прямой и обратной связью:  $r=0,9595$ ;  $p=0,00001$ ;  $ДУ=99\%$ .

Таким образом, распространённость болезней системы кровообращения во многом может быть связана с развитием сети БС, в особенности в районах со средним темпом их прироста и УК БС.

#### 4. Болезни XVII класса.

Изучали также возможную связь между темпами прироста БС и их удельным количеством на 100 тысяч населения и частотой врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений взрослого населения края.

4.1. Наиболее полные сведения о частоте болезней XVII класса за период с 2001 по 2012 гг. в документах краевой официальной статистики были представлены 43 районами края.

Анализ материалов показал, что в 1-й группе среди всех 43 районов края в 21-м ( $48,84\pm 7,62\%$ ) связь между УК БС и болезнями XVII класса была прямой, в том числе в 9-ти районах ( $20,93\pm 6,2\%$ ) статистически достоверной, из них в 5-ти – сильной (ККП = от 0,7035 до 0,8074) и в 4-х – средней силы (ККП = от 0,599 до 0,684).

Между тем, в остальных 22-х районах ( $51,16\pm 7,62\%$ ) эта связь была обратной, в том числе в 2-х ( $4,65\pm 3,21\%$ ) статистически достоверной средней силы (ККП = -0,507 и -0,642).

Как видно, в крае отмечено несколько больше районов с обратной связью между анализируемыми процессами, однако различие оказалось не существенным и статистически недостоверным:  $t=-0,21$ ;  $p>0,05$ ;  $RR=-0,95$ . Результаты регрессионного анализа подтвердили отсутствие связи между УК БС и частотой болезней XVII класса:  $r=-0,0093$ ;  $p=0,9772$  при  $ДУ=90\%$ .

Таблица 4

**Показатели зависимости между уровнем заболеваемости взрослого населения Краснодарского края врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями (Q00-Q99) и удельным количеством базовых станций за период с 2001 по 2012 гг. по группам районов**

№ гр.	Районы края	УК БС, 2001- 2012 гг.	Результаты регрессионного анализа		
			r	R <sup>2</sup> , %	ДУ, %
1.	Все районы края (n=43)	47,8 (3,98...130,6)	-0,009	0,009	90
2.	Районы с высоким темпом прироста БС (n=15)	41,3 (1,5...119,3)	-0,007	0,005	90
3.	Районы со средним темпом прироста БС (n=15)	49,9 (3,62...132,99)	0,432	18,66	90
4.	Районы с низким темпом прироста БС (n=13)	52,5 (7,02...140,2)	-0,099	0,981	90

Примечание: УК БС – удельное количество БС на 100 тысяч населения;  
 $r$  – коэффициент корреляции линейной регрессии;  $R^2$  – коэффициент детерминации;  
 ДУ – доверительный уровень; \* – уровень статистической достоверности ( $p<0,05$ )

4.2. Во 2-й группе в 5-ти из 15-ти районов ( $33,3\pm 12,17\%$ ) связь между УК БС и частотой болезнью XVII класса была прямой, из них в 2-х ( $13,33\pm 8,78\%$ ) – сильной и достоверной (ККП=0,739 и 0,783). Обратная связь была найдена в 10-ти районах ( $66,67\pm 12,17\%$ ), из них в 1-м ( $6,67\pm 6,44\%$ ) достоверная средней силы (ККП=-0,642).

Расчеты показали, что относительный риск обратной связи (RR) равен 2,0. Однако, несмотря на 2-кратное преобладание в этой группе районов с обратной связью, различие оказалось статистически недостоверным:  $t=1,93$ ;  $p>0,05$ . То же показали и результаты регрессионного анализа:  $r=-0,00674$ ;  $p=0,9834$  при  $ДУ=90\%$ .

4.3. В группе районов со средним темпом прироста БС и средней величиной их удельного количества (гр. 3;  $n=15$ ) в 10-ти случаях ( $66,67\pm 12,17\%$ ) связь между изучаемыми процессами была прямой, в том числе в 5-ти районах ( $33,3\pm 12,17\%$ ) статистически достоверной. В 2-х из них она была сильной (ККП=0,744 и 0,788) и в 3-х средней силы (ККП=от 0,599 до 0,661). В остальных 5-ти районах ( $33,3\pm 12,17\%$ ) связь была обратной и недостоверной.

В этой группе районов относительный риск прямой связи  $RR=2,0$ . Однако и в этой группе превосходство районов с прямой связью оказалось недостоверным:  $t=1,93$ ;  $p>0,05$ , что подтверждено (табл. 4) результатами регрессионного анализа:  $r=0,432$ ;  $p=0,1608$  при  $ДУ=90\%$ .

4.4. В группе № 4 из 13-ти районов в 7-ми (53,8±13,83%) найдена прямая связь между УК БС и частотой болезней XVII класса, из них в 2-х районах – достоверная (ККП=0,663 и 0,753). В 6-ти районах этой группы (46,2±13,83%) обнаружена обратная статистически не достоверная связь.

Как видно, различие в количестве районов с прямой и обратной связью в этой группе районов было не существенным, при этом  $t=0,39$ ;  $p>0,05$ ;  $RR=1,16$ , а в целом по группе (табл. 4)  $r=-0,099$ ;  $p=0,7594$  при ДУ=90%.

Таким образом, темпы прироста в районах края БС и величина их удельного количества не нашли своего отражения в частоте болезней XVII класса.

#### Выводы.

Проведено изучение возможного влияния развития сети БС в Краснодарском крае на частоту у взрослого населения болезней нервной системы, уха и сосцевидного отростка, системы кровообращения и врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений, в результате которых установлено:

1. частота болезней нервной системы, а также распространённость врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений, по нашим данным, не связаны с удельным количеством базовых станций и темпами развития сотовой инфраструктуры;
2. распространённость болезней уха и сосцевидного отростка и болезней системы кровообращения, несмотря на неучтенные факторы, предположительно, имеют определённую связь с темпами развития сети базовых станций и их удельным количеством.

#### Литература

1. Григорьев Ю.Г., Григорьев К.А. Электромагнитные поля базовых станций подвижной радиосвязи и экология. Оценка опасности электромагнитных полей базовых станций для населения и биоэко-систем // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, №6. С.726–731.
2. Гудина М.В., Волкотруб Л.П., Бородин А.С. Риск развития инфаркта миокарда на участках территорий с различными уровнями электромагнитных полей // Казанский медицинский журнал. 2009. №4. С. 485–486.
3. Регионы-2012: развитие мобильной связи // ТАСС-Телеком [электронный ресурс]. 2013. URL: <http://tasstelecom.ru> (дата обращения: 19.11.13).
4. Neurobehavioral effects among inhabitants around mobile phone base stations / Abdel-Rassoul G. [et al.] // Neurotoxicology. 2007. 28(2). P. 434–440.
5. Non-specific physical symptoms in relation to actual and perceived proximity to mobile phone base stations and power lines / Baliatsas C. [et al.] I. // BMC Public Health. 2011. 11. P. 421.
6. Mobile phone base stations and adverse health effects: Phase 2 of a cross-sectional study with measured radio frequency electromagnetic fields / Berg-Beckhoff G. [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. 2009. 66(2). P.124–130.
7. Mobile phone base stations and adverse health effects: phase 1: A population-based cross-sectional study in Germany / Blettner M. [et al.] // Occupational and Environmental Medicine. 2009. 66(2). P.118–123.
8. Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls / Eltiti S. [et al.] // Bioelectromagnetics. 2009. 30(7). P.556–563.
9. How does long term exposure to base stations and mobile phones affect human hormone profiles? / Eskander E.F., Estefan S.F., Abd-Rabou A.A. // Clinical Biochemistry. 2012. 45(1-2). P.157–161.
10. Effects of short-term W-CDMA mobile phone base station exposure on women with or without mobile phone related symptoms / Furubayashi T. [et al.] // Bioelectromagnetics. 2009. 30(2). P.100–113.
11. Levitt B., Lai H. Biological effects from exposure to electromagnetic radiation emitted by cell tower base stations and other antenna arrays // Environmental Reviews. 2010. 18(NA). P. 369–395.
12. Miettinen O.S. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention // American journal of epidemiology. 1974. 99. P.325–332.
13. Systematic review on the health effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields from mobile phonebase stations / Rööslä M. [et al.] // Bulletin of the World Health Organization. 2010. 88. P. 887–896.
14. Survey Study of People Living in the Vicinity of Cellular Phone Base Stations / Santini R.S.P. [et al.] // Electromagnetic Biology and Medicine. 2003. 22(1). P.41–49.
15. Valberg P.A., van Deventer T.E., Repacholi M.H. Workgroup Report: Base Stations and Wireless Networks-Radiofrequency (RF) exposures and health consequences // Environmental Health Perspectives. 2007. 115(3). P.416–24.

References

1. Grigor'ev YG, Grigor'ev KA. Elektromagnitnye polya bazovykh stantsiy podvizhnoy radiosvyazi i ekologiya. Otsenka opasnosti elektromagnitnykh poley bazovykh stantsiy dlya naseleniya i bioekosistem. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2005;45(6):726-31. Russian.
2. Gudina MV, Volkotrub LP, Borodin AS. Risk razvitiya infarkta miokarda na uchastkakh territoriy s razlichnymi urovnymi elektromagnitnykh poley. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;4:485-6. Russian.
3. Regiony-2012: razvitie mobil'noy svyazi. TASS-Telekom (elektronnyy resurs). 2013 (cited 2013 Nov 19). URL: <http://tasstelecom.ru>. Russian.
4. Abdel-Rassoul G, et al. Neurobehavioral effects among inhabitants around mobile phone base stations. Neurotoxicology. 2007;28(2):434-40.
5. Baliatsas C, et al. Non-specific physical symptoms in relation to actual and perceived proximity to mobile phone base stations and power lines. BMC Public Health. 2011;11.
6. Berg-Beckhoff G, et al. Mobile phone base stations and adverse health effects: Phase 2 of a cross-sectional study with measured radio frequency electromagnetic fields. Occupational and Environmental Medicine. 2009;66(2):124-30.
7. Blettner M, et al. Mobile phone base stations and adverse health effects: phase 1: A population-based cross-sectional study in Germany. Occupational and Environmental Medicine. 2009;66(2):118-23.
8. Eltiti S, et al. Short-term exposure to mobile phone base station signals does not affect cognitive functioning or physiological measures in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields and controls. Bioelectromagnetics. 2009;30(7):556-63.
9. Eskander EF, Estefan SF, Abd-Rabou AA. How does long term exposure to base stations and mobile phones affect human hormone profiles? Clinical Biochemistry. 2012;45(1-2):157-61.
10. Furubayashi T, et al. Effects of short-term W-CDMA mobile phone base station exposure on women with or without mobile phone related symptoms. Bioelectromagnetics. 2009;30(2):100-13.
11. Levitt B, Lai H. Biological effects from exposure to electromagnetic radiation emitted by cell tower base stations and other antenna arrays. Environmental Reviews. 2010;18(NA):369-95.
12. Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. American journal of epidemiology. 1974;99:325-32.
13. Rössli M, et al. Systematic review on the health effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields from mobile phonebase stations. Bulletin of the World Health Organization. 2010;88: 887–96.
14. Santini RSP, et al. Survey Study of People Living in the Vicinity of Cellular Phone Base Stations. Electromagnetic Biology and Medicine. 2003;22(1):41-9.
15. Valberg PA, van Deventer TE, Repacholi MH. Workgroup Report: Base Stations and Wireless Networks-Radiofrequency (RF) exposures and health consequences. Environmental Health Perspectives. 2007; 115(3):416-24.

---

**Библиографическая ссылка:**

Нефёдов П.В., Пчельник О.А., Кунделеков А.Г., Колычева С.С., Нефедова Л.В. О влиянии базовых станций сотовой связи на показатели заболеваемости взрослого населения Краснодарского края болезнями VI, VIII, IX и XVII классов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 7-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/7-1.pdf> (дата обращения: 08.02.2016). DOI: 10.12737/18571.

**ВЛИЯНИЕ КОСМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА ЧЕЛОВЕКА  
И ФЕНОМЕН ЖЕНСКОГО СПОРТА**

Т.С. СОБОЛЕВА, Д.В. СОБОЛЕВ

*Воронежский государственный университет инженерных технологий  
пр. Революции, 19, г. Воронеж, Воронежская область, Россия, 394036*

**Аннотация.** В настоящее время в обществе сформировалась острая проблема: феминизация мужчин и маскулинизация женщин. Она проявилась на всех уровнях: социальном, психологическом и морфофункциональном, искажая принципы формирования многокомпонентных признаков пола у человека. Ярким проявлением маскулинизации женщин является современный женский спорт, где спортсменки покорили мужские виды спорта: тяжелую атлетику, бокс, большинство видов спортивной борьбы, прыжки с шестом, водное поло, футбол, хоккей, прыжки с трамплина на лыжах, бег на средние дистанции, марафон, метание молота. Однако до сих пор так и не изучены причины выраженной трансформации признаков пола у мужчин и женщин в настоящее время. Хотя известно, что в Космосе имеют место проявления могучей периодичности геокосмических циклов, связанных с воздействием на организм человека в пренатальный период развития ведущих космических факторов: возмущенности геомагнитного поля, межпланетного и солнечного магнитного поля, гравитации, солнечной активности. Эти условия природной среды обитания человека влияют на темпы роста и развития в его раннем эмбриогенезе и постнатальном онтогенезе. По-видимому, именно они могут оказывать трансформирующее воздействие во внутриутробном периоде на развитие составляющих пола человека в постнатальном онтогенезе. Результаты многолетних исследований доказали, что не только многолетние изменения этих факторов на этапах раннего пренатального развития влияют на свойства организма, но и даже более кратковременные их вариации на разных этапах онтогенеза – гаметогенеза, оплодотворения, отдельных стадий беременности и рождения. Гены сами по себе не гарантируют гормональный пол будущего человека. Для этого важен у внутриутробного ребенка пренатальный уровень андрогенов. Именно с ним связана половая дифференцировка головного мозга во внутриутробный период развития человека, которая в постнатальном периоде и регулирует формирование искаженного пола, т.е. маскулинизированных женщин и феминизированных мужчин. Причем каков бы ни был генетический пол эмбриона в пренатальном и постнатальном онтогенезе ребенок будет формироваться мальчиком только в присутствии мужских половых гормонов, и девочкой – только при их отсутствии. Именно андрогены определяют факторы пренатальной половой дифференцировки мозга, которая формирует после рождения полоролевое поведение человека: мужчина и женщина.

**Ключевые слова:** космические факторы, гормональный пол, женский спорт, маскулинизация, феминизация.

**THE EFFECT OF SPACE FACTORS ON THE FORMATION OF GENDER  
AND THE PHENOMENON OF WOMEN'S SPORTS**

T. S. SOBOLEVA, D. V. SOBOLEV

*Voronezh State University of Engineering Technologies  
Revolution Av., 19, Voronezh, Voronezh region, Russia, 394036*

**Abstract.** Currently, the society has formed an acute problem: the feminization of men and masculinization of women. The problem is manifested on all levels: social, psychological and morphological, distorting the principles of formation of multicomponent sex in humans. A vivid manifestation of the masculinization of women is a modern women's sport, where athletes won the men's sports: weightlifting, boxing, most forms of wrestling, pole vaulting, water polo, football, hockey, ski jumping, skiing, running middle-distance, marathon, hammer throw. So far, however, causes a pronounced transformation of gender in men and women currently and not understood. Although, it is known that in the Cosmos there are manifestations of powerful geocosmic periodicity of cycles associated with the impact on the human body in prenatal period of development leading space factors (CF): the perturbation of the geomagnetic field, the interplanetary and solar magnetic fields, gravity, solar activity. These conditions of the natural environment affect growth and development in early embryogenesis and postnatal ontogenesis. Apparently, they can have a transformational impact in utero on the development of components the person's gender in postnatal ontogenesis. The results of many years of research have proven that not only long-term changes in CF on the early stages of prenatal development affect the properties of the organism, but even more short-term variations at different stages of ontogenesis – gametogenesis, fertilization, stages of

pregnancy and birth. Genes alone do not guarantee the hormonal sex of a person. This is important for the prenatal child prenatal androgen level. This level is associated with sexual differentiation of the brain limbed in the prenatal period of human development that in the postnatal period regulates the formation of distorted sex, i.e. masculine women and feminine men. Moreover, whatever the genetic sex of the embryo in the prenatal and postnatal ontogenesis, the child will form a boy only in the presence of male sex hormones, and girl – only in their absence. The androgens are the key factors of prenatal sexual differentiation of the brain, which forms after the birth gender role human behavior: man and woman.

**Key words:** space factors (SF), sex, gender, women's sport, masculinization, feminization.

В настоящее время в цивилизованных странах современного мира явно проявляются признаки нарушения устоявшегося старого порядка: феминизация мужчин и маскулинизация женщин. Наступающий активный феминизм, собравший в своих рядах женщин с выраженной маскулинизацией психики, попирает большинство мужских идей и принципов, созданных достойными представителями мужского рода, в том числе в спорте [4, 19, 31].

В этой связи ярким проявлением наступающего феминизма стало возрождение более ста лет назад современного женского спорта. Мужчины запрещали участие женщин в Олимпийском спорте, против этого выступал также его основатель – барон Пьер де Кубертен [15].

Однако, по свидетельству Т.С. Соболевой и соавт. [31], начиная с конца прошлого века, маскулинные женщины все более и более проявляли в женском спорте свою наступательную активность, сметая рубежи мужских запретов, осваивая и утверждаясь на территории мужских видов спорта.

И.А. Грец [15] констатирует, что во многих видах элитного женского спорта олимпийские рекорды приблизились к мужским. Начиная с 70-80-х годов прошлого века при использовании особенностей темперамента, свойственного мужчинам, и определяющего их повышенную двигательную активность, спортсменки помимо приемлемых для женщин видов, покорили и сугубо мужские виды: тяжелую атлетику, бокс, большинство видов спортивной борьбы, прыжки с шестом, водное поло, футбол, хоккей, прыжки с трамплина на лыжах, бег на средние дистанции, марафон, метание молота.

О.Д. Волчек [12], ссылаясь на исследования иностранных авторов, также отмечает усиление маскулинности молодых женщин в спорте, которое наиболее ярко проявляется в прогрессе их спортивных результатов. Автор свидетельствует, что ученые Оксфордского университета Великобритании, далекие от женского спорта, заметили возрастание результатов современных спортсменок в беге на сто метров. Мало того, они особенно подчеркнули свое перспективное предположение о постепенном сближении женских рекордов в сравнении с рекордами мужчин на годы начала Олимпийских игр (1928 год). По мнению английских ученых, если такая тенденция сохранится, то женщины будут бегать стометровку быстрее мужчин уже через 150 лет. А так ли это?

С нашей точки зрения, вряд ли такое возможно, поскольку для этого необходимы морфофункциональные предпосылки, т.е. спортсменка должна стать мужчиной. Например, в 60-70 годы 20-го столетия немецкая спортсменка Хайди Кригер при неконтролируемом приеме огромных доз мужских половых гормонов, как допингов, стала мужчиной и вынуждена была сменить пол на мужской.

Разрушив старые устои взаимоотношения полов, противоречивый социум до сих пор так и не создал новые принципы. Поэтому в ограниченном пространстве социальной жизни предприимчивые маскулинные женщины, обладая напористостью и скоростью, быстро вскарабкались на все мужские вершины во власти, в финансах, в бизнесе. Спорт не является исключением [4].

Союз мужчины и женщины, который традиционно зовется браком, повсеместно начал рушиться, в том числе и у спортсменок [31]. На смену классическому разнополому браку приходит извращенный брак двух гомосексуалистов на фоне их возросшего числа в социуме. Причем вводятся законы, которые утверждают их брачные права и право усыновлять детей.

Таким образом, на этом фоне за тридцать-сорок лет до конца 20-го века сформировалась в обществе острая проблема: феминизация мужчин и маскулинизация женщин. Она проявилась на всех уровнях: социальном, психологическом и морфофункциональном, искажая принципы многокомпонентности признаков пола у человека.

Возможность углубленного выяснения половых различий для приближения к цели исследования проблем женского спорта реальна лишь при изучении механизмов формирования пола у человека, в первую очередь психологического. А между тем, до сих пор в поисках любви и сострадания люди стремятся найти в современной женщине признаки женственности, доброты и отзывчивости. Издавна в обществе имела место устоявшаяся оценка поведения человека: мужчины и женщины. При этом долгое время в социуме присутствовал портрет женственной женщины, как идеала.

В этой связи идеальная женщина (стереотип фемининность) – это носительница большой теплоты чувств, чуткости, сердечности, мягкости, отзывчивости, доброты, приверженности к домашнему очагу. Она – неагрессивная, слабая, зависимая, пассивная, мягкая, ориентированная на других, эмоциональная, конформная, робкая, застенчивая, боязливая, сентиментальная, мечтательная [4, 31].

Н.Н. Попова [28] свидетельствует, что антиподом ее является маскулинная (эмансипированная), подобная мужчине, женщина. Она представляет себя уверенной, активной, самостоятельной, независимой от партнера, ведущей, а не ведомой. Она более интровертирована, самодостаточна, с развитым чувством самоконтроля и саморегуляции, уравновешенная, больше думающая, нежели чувствующая. Она проявляет себя агрессивной, доминантной, оказывающей влияние на других, властной в социальном взаимодействии с другими людьми, преодолевающей препятствия, ориентированной на достижения и высокий социальный статус.

В этой связи особенно актуальными становятся результаты научного психологического исследования, проведенного еще в начале XX века (1903 году) австрийским врачом Отто Вейнингером [8]. Автор свидетельствует: *«Разве не бросается в глаза, что стремление к женской эмансипации в мировой истории появляется, как кажется, через определенные одинаковые промежутки времени? В X веке, в XV и XVI веке, и теперь в XIX и XX, по всем признакам, было больше эмансипированных женщин, а женское движение сильнее, чем в промежуточные эпохи. Тот факт, что в известные времена больше, чем обычно, рождается мужественных женщин, требует дополнения с другой стороны, т.е. что в эту же эпоху появляется на свет больше женственных мужчин».*

Высказанное более ста лет назад, подтверждает в настоящем существование пока необъяснимой новой тенденции в современном мире: трансверсии пола. Размыты прежние четкие понятия «фемининность – женственность» и «маскулинность – мужественность». В этой связи Отто Вейнингер утверждал: *«А что же касается эмансипированных женщин, то относительно них можно сказать следующее: только мужчина, заключенный в них, хочет эмансипироваться».*

Ярким проявлением трансформации составляющих пола является искажение у современных женщин не только характеристики психологического пола, но и соматического. Так, Н.С. Хоч [34] изучался характер межпоколенных соматических различий у женщин и сопряженных с ними психологических различий у женщин. Причем особо необходимо подчеркнуть, что их различия по возрасту (годам рождения) составляли всего лишь 20-25 лет. Автор изучала половозависимые показатели (антропологические и психологические) у 220 российских женщин, представляющих два возрастных поколения: 50 человек из них были в возрасте от 40 до 50 лет, а 170 человек – в возрасте от 17 до 24 лет.

Результаты исследования красноречиво свидетельствуют о том, что в старшей группе обследуемых 2/3 женщин (65%) имели гинекоморфное (женственное) и только 1/3 женщин (35%) имели мезоморфное (мужеподобное) телосложение. Причем у большинства из обследованных женщин преобладали женственные психологические компоненты пола (78%).

Тогда как среди подавляющего большинства женщин молодого поколения зафиксированы преобладание мужского соматотипа, а также разные варианты психологической андрогинии. В то же время фемининные качества характера отмечены лишь у 1/5 (18%) из них. Но главное, что усиление психологических маскулинных качеств в группе молодых женщин в большинстве сочеталось с мезоморфным (мужеподобным) телосложением (в основном – за счет уменьшения тазовых размеров).

Результаты исследований автора позволяет сделать вывод о том, что за очень короткое время (всего 20-25 лет) между рождением старшего и последующего более молодого поколения, созрели в женской популяции факторы, демонстрирующие отчетливое усиление телесных и психологических компонентов маскулинности у женщин под влиянием каких-то очень мощных стимулов.

Данное исследование позволяет сделать важное заключение о том, что в молодом поколении женщин вызрел диссонанс существующих законов полового диморфизма, который демонстрирует отчетливое усиление телесных и психологических компонентов маскулинности у женщин и фемининности у мужчин.

О соматической трансформации признаков пола утверждает, на примере исследования сибирской субпопуляции, М.М. Колокольцев [25]. Автором установлено, при исследовании соматотипов по индексу Таннера у девушек и юношей Прибайкалья, усиление признаков морфологической маскулинизации. Так, более 60% иркутских девушек-студенток были отнесены к мезоморфным (мужским) типам половой конституции. Причем выраженная соматическая маскулинизация девушек (инверсия полового диморфизма) выявлена у 30,3% исследуемого контингента иркутских студенток.

А.С. Пуликов и соавт. [29], изучавшие морфологические характеристики современных юношей, констатировали трансформацию мужского телосложения в женскую сторону. Причем среди обследованных юношей только половина имела мезоморфный (маскулинный) тип по сравнению с предшествующими поколениями.

Е.Н. Шарайкина [36] выявила в популяции сибирских девушек нарастание тенденции формирования мужского соматотипа, т.е. морфологической маскулинизации. Важно, что такая трансформация физической составляющей женского пола произошла всего за 10-ть календарных лет (с 1995 по 2004 годы рождения). На этом фоне в популяции юношей Красноярского региона зарегистрировано нарастание фемининных признаков пола: в 39,02% случаев у юношей выявлен гинекоморфный (женский) соматический тип по индексу Таннера. Наиболее показательным признаком феминизации современных мужчин

является уменьшение среди них юношей мускульного (мужского) соматотипа, который, как известно, формируется только при высоком пренатальном уровне тестостерона.

Глобальная тенденция маскулинизации женщин в современном мире привела к негативным социальным явлениям в обществе. В настоящем криминалисты констатируют устойчивую связь маскулинного поведения женщин с их преступным поведением [23]. В целом отмечается, что с 1998 по 2002 годы удельный вес женщин, совершивших преступления, постоянно возрастал, а мужчин – снижался. Все это свидетельствует о трансформации у части современных женщин полоролевого поведения в мужскую сторону, т.е. идет видимый процесс маскулинизации психики в женской популяции.

При этом криминалисты предупреждают о том, что все еще продолжается негативная тенденция усугубления маскулинизации женской преступности, который выражается в сохранении большой доли участия женщин в совершении преступлений насильственного характера, свойственного мужской психике. Подтверждением усиления агрессивности и силовой активности, как и в женском спорте, является рост числа женщин, возглавляющих смешанные по полу банды и совершивших особо тяжкие преступления. Причем в структуре современной женской преступности доминируют преступления с элементами физической агрессии, что свойственно также силовым видам женского спорта (борьба и бокс) [31].

Как известно, агрессия – это только одно из проявления влияния тестостерона (самого активного полового мужского гормона) на головной мозг, хотя есть и другие психические признаки – доминирование, уверенность, энергичность. И главное, что все они – залог социального успеха. Прирожденные лидеры независимо от пола всегда обладают более высоким уровнем тестостерона в крови. В настоящее время именно такие качества характера присущи женщинам с маскулинизацией психики.

Именно они занимают бывшее ранее мужское пространство в профессии (элитные спортсменки, летчики, космонавты, следователи в уголовном розыске, генералы в армии и адмиралы на флоте, президенты, госсекретари, министры, премьер-министры и министры, особо министры обороны, руководители крупных и мелких компаний) [4, 31].

На фоне маскулинизации женщин происходит явная феминизация мужчин за счет трансформации у них гормонального пола. Так В. Базарный [3], опираясь на результаты зарубежных исследований, свидетельствует, что причиной такого явления является снижение уровня тестостерона в крови молодых людей. По мнению автора, содержание тестостерона к концу XX века резко уменьшилось и составило всего 50% от возрастной нормы предшествующего поколения. Мало того, ожидается, что будущие поколения мужчин будут иметь потенцию ниже, чем современные мужчины.

Об этом свидетельствуют ведущие сибирские ученые: В.П. Казначеев, А.В. Трофимов, которые с искренней озабоченностью говорят о том, что на планете Земля происходит видимое истощение репродуктивного материала, как у мужчин, так и у женщин [22].

Обсуждая сформированный в социуме за двадцатое столетие процесс: маскулинизация женщин и феминизация мужчин, вновь обращаемся к Отто Вейнингеру [8]. Автор свидетельствует о том, что *«имеет место проявления могучей периодичности, благодаря которой в это время с чрезвычайной правильностью появляется на свет больше гермафродитов, больше переходных форм, чем в промежуточные эпохи»*.

Что же это за периодичность, которой подчиняется все на Земле? Плеяда ученых – космистов современности: А.Л. Чижевский [35], В.И. Вернадский [9], Н.А. Козырев [24], В.П. Казначеев [22], А.В.Трофимов [22], А.А. Яшин [37], Пьер Тейяр де Шарден [32] А.П. Дубров [18], Б.А. Никитюк [27], Н.А. Агаджанян [2], на основании результатов своих исследований утверждают, что *ЧЕЛОВЕК есть КОСМОЗЕМНАЯ сущность*, жизнь которой тесно связана с ритмами Космоса и планеты Земля, и главное, зависит от них. В этой связи в современной науке о Человеке должна формироваться потребность ученых в ее космизации, поскольку до сих пор так и не найдены причины происходящей глобальной перестройки составляющих пола современного человека, в первую очередь гормонального [1, 2, 7, 12, 13, 16, 17, 20, 22, 26, 33].

В поиске причин трансформации характеристик пола в современной популяции необходимо обратиться к глобальным, воздействиям на живые организмы. И в первую очередь это касается ведущих *космических факторов* (КФ) среды обитания человека, таких, как возмущенность геомагнитного поля, межпланетное и солнечное магнитное поле, гравитация, солнечная активность. В этой связи необходимо обратиться к накопленным в настоящее время знаниям о влиянии мощных космических факторов на планету Земля и всю Живую материю, заселяющую её [5, 6, 10, 11, 18, 21, 27, 30, 32, 35, 37].

Выявлено, что в магнитовозмущенных условиях возрастает тотальная синхронизация электрической активности мозга по данным ЭЭГ, прежде всего, во фронтальном и центральном регионах мозга. Путем одновременных измерений установлено, что биологические токи сердца и мозга у большинства испытуемых имеют высокую степень когерентности со структурой колебаний геомагнитного поля [16, 18, 21].

Установлено, что временную организацию биологических систем следует характеризовать не столько суточным периодом, сколько целым набором различных периодов с продолжительностью от минут до многих лет. Они делятся на эндогенные и экзогенные ритмы [6, 7, 9, 11, 32, 35, 37].



Результаты многолетних исследований доказали, что не только многолетние изменения КФ на этапах раннего пренатального развития влияют на свойства организма, но и более кратковременные их вариации на ранних этапах онтогенеза – гаметогенеза, оплодотворения, отдельных стадий беременности и рождения. Ряд авторов указывает на то, что половые клетки и процессы гаметогенеза чрезвычайно чувствительны к факторам окружающей среды [1, 2, 5, 7, 12, 13, 17, 18, 20, 26, 27, 30].

Согласно исследованиям Н.И. Хорсевой [33], в период беременности в срок 3-11 недель зародыш человека особенно подвержен влиянию факторов внешней среды, в первую очередь флуктуации показателей геокосмических факторов. Показано, что гелиокосмические воздействия в эти периоды могут менять течение постнатального периода.

Момент зачатия по праву считается самым важным для параметров будущего организма [1, 2, 6, 7, 12, 13, 15-17, 19, 21, 23, 25, 32, 34]. Причем, по мнению, О.Д. Волчек [11, 12], к этому моменту преимущественно получают половые клетки с генотипом, оптимально адаптированным к условиям окружающей внешней среды, а вариации солнечной и геомагнитной активности являются информационным сигналом относительно вероятных экологических изменений в среде обитания живых организмов.

Известно, что в биологических системах эти колебания контролируются специальными структурами. Важнейшим элементом в них является «водитель ритма» (пейсмемер) – «задающий генератор», своими ритмическими сигналами упорядочивающий осцилляции данной подсистемы или органа. Для суточной ритмики организма человека роль пейсмемера выполняет особый элемент центральной нервной системы мозга – супрахиазматическое ядро, находящееся в промежуточном мозге. В деятельности этой управляющей системы более высокого ранга важнейшая роль принадлежит шишковидной железе – эпифизу, которая также является главной структурой промежуточного мозга [5-7, 10, 11, 14, 26, 30, 37].

А.Л. Чижевский [35] в своих исследованиях доказал, что внешним проявлением воздействия космических факторов являются биологические ритмы, в первую очередь на надорганизменном уровне: периодические изменения численности популяций, эпидемии, охватывающих обширные территории. Ритмика, обусловленная автоколебаниями на уровне систем организмов, занимает обычно диапазон макро-ритмов [30, 32, 35, 37].

Несмотря на многочисленные исследования, все же недостаточно изучены зависимости процессов гаметогенеза и эмбриогенеза человека от воздействия космофизических факторов [12, 20, 22, 26, 33]. Гены сами по себе не гарантируют гормональный пол будущего человека. Для этого очень важен у внутриутробного ребенка пренатальный уровень андрогенов. Именно с этим связана половая дифференцировка головного мозга во внутриутробный период развития человека, которая в постнатальном периоде и регулирует формирование маскулинных женщин и фемининных мужчин. Причем каков бы ни был генетический пол эмбриона, в пренатальном и постнатальном периоде ребенок будет мальчиком только в присутствии мужских гормонов, и девочкой – только при отсутствии андрогенов, что определяется пренатальной половой дифференцировкой головного мозга [2, 13, 31].

Таким образом, если существует современная проблема маскулинизации психики у женщин и феминизации у мужчин, то можно говорить о том, что у девочек еще пренатально имеет место повышенный уровень андрогенов (внутриутробная гиперандрогения), который и влияет на половую дифференцировку головного мозга по мужскому типу. У мальчиков, напротив, не хватает достаточного уровня андрогенов, которые смогут сформировать у них половую дифференцировку головного мозга как у мужчины.

Таким образом, остается до конца не выясненным один вопрос: «Как воздействие космических факторов может повлиять на внутриутробное формирование пола, а именно формирование *внутриутробной гиперандрогении* у девочек и *внутриутробной гипоандрогении* у мальчиков, влияющих на половую дифференцировку головного мозга?».

Можно только предположить, что у женских плодов происходит активизация коры надпочечников на воздействие стрессорных факторов, в результате которой усиливается синтез и последующий выброс андрогенов, тогда как у мужских плодов происходит гормональная инактивация функций яичек в результате воздействия какого-то угнетающего фактора, снижающего синтез и выброс андрогенов.

Хотя возможно, что за видимой земной причиной трансформации признаков пола у человека лежит невидимая, глобальная, космического уровня причина. Например, с нашей точки зрения, не исключено, что КФ своим воздействием саморегулирует на Земле рождаемость и ограничивают прогрессивное увеличение населения планеты.

При этом, с нашей точки зрения, включается активность факторов, регулирующих рождаемость людей на Земле. Так известно, что и у маскулинных женщин, и у фемининных мужчин имеется проблема с репродуктивным здоровьем, приводящая к гормональному бесплодию. Причем мужчины в этом отношении более ранимы, поскольку известно, что у мужчин и женщин существуют различия в восприимчивости к КФ [1, 5, 6, 12].

На примере исследований качеств стрессоустойчивости у половых индивидуумов в популяции, выяснилось, что наиболее подверженными влиянию магнитных бурь оказались мужчины, в сравнении с

женщинами [5, 7, 10, 12, 16, 20, 27, 30]. Эта особенность, видимо, закладывается в генотип человека и активизируется под влиянием КФ в глобальные (вековые) моменты развития человечества, которые являются переходными.

Такую возможность предполагает О.Д. Волчек [11]. Автор считает, что повторяющаяся периодичность геофизических процессов может отразиться на каком-то этапе эволюции в генотипической памяти вида. Скорее всего, предполагаемые изменения закрепляются в дальнейшем в эволюционной программе развития живых организмов под влиянием космических факторов, в частности под влиянием типичных планетных констелляций. Именно они, скорее всего, зафиксировались в ходе эволюции в генетической памяти живых организмов. Об этом говорят и другие авторы [18, 21, 22, 27].

Э.С. Горшков и соавт. [14] утверждают, что немалую роль в этом играют и гравитационные флуктуации, которые также могут служить информационным сигналом для живых систем.

Доказано, что на всех уровнях иерархии биосистем – от физико-химического до биосферного – выявляются эффекты воздействия на них космических факторов [5-7, 10-12, 16, 17, 21, 26, 35].

Причем взаимодействие космических ритмов и ритмов организма человека, по мнению основателя научной гелиобиологии А.Л. Чижевского [35], доказано на многочисленном статистическом материале. Автор доказал, что наиболее тесно связаны ритмы психической возбудимости живых систем с 11-летним циклом солнечной активности.

Об этом же еще в начале XX века говорил, В.М. Бехтерев: «...существует известное соотношение между поведением больших коллективов на земле и состоянием нашего животворящего светила – Солнца... Ясно, что судьба человечества стоит в связи со всей Вселенной».

### Литература

1. Аброськин В.В. О воздействии магнитного поля Земли на ранний онтогенез // Физико-математические и биологические проблемы действия электромагнитных полей и ионизации воздуха. Ялта. 1975. Т. 2. С. 78–80.
2. Агаджанян Н.И., Радыш И.В., Краюшкин С.И. Хроноструктура репродуктивной функции. М.: КРУК, 1998. 248 с.
3. Базарный В.А. Был ли мальчик? // Литературный альманах «Полдень». 2003. № 3.
4. Богатова Л.М. Феноменология пола: социально-философский дискурс проблемы: автореф. ... док. филос. наук. Казань: КГУ, 2009. 52 с.
5. Бреус Т.К. Влияние солнечной активности на биологические объекты : автореф. дис. ... докт. физ.-мат. наук. Москва, 2003. 42 с.
6. Григорьев П.Е., Афанасьева Н.А., Вайсерман А.М., Любарский А.В., Глазков И.С., Кодунов Л.А. Биологические эффекты гелиогеофизических факторов на ранних стадиях онтогенеза человека // Проблемы, достижения, перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. 2008. том. 144, ч.1. С. 84–91.
7. Василик П.В. Системный анализ влияния магнитного поля Земли на рост и развитие человека // Кибернетика и вычислительная техника. 1979. Вып. 45. С. 12–20.
8. Вейнингер О. Эмансипированные женщины // Пол и характер. РнД: из-во «Феникс», 1998. С. 99–116
9. Вернадский В.И. Размышления натуралиста. Пространство и время в неживой и живой Природе. М.: Наука, 1975. С.5–12.
10. Владимирский Б.М. Конрадов А. А Космическая физика, геофизика и внутрисуточные биологические ритмы // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2007. Т. 20 (59), № 1. С. 92–100
11. Волчек О.Д. Геокосмос и человек. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2006. 332 с.
12. Волчек О.Д. Половой диморфизм и цикличность природной среды // Циклы. Материалы VII Международной конференции. Том первый. Ставрополь, 2005.
13. Гогилев П.З. Частота патологий беременности в зависимости от географической широты и колебаний солнечной активности // Акушерство и гинекология. 1974. №9. С. 66–67.
14. Горшков Э.С., Соколовский В.В., Шаповалов С.Н. Регулярные вариации гравитационного поля являются основным ритмозадающим фактором // Космос и биосфера. Партенит, Крым, Украина, 2003. С. 207–208.
15. Грец И. А. Рекордные спортивные достижения женщин в аспекте полового диморфизма: автореф. дис... док пед наук. СПб: Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, 2012. 52 с.
16. Григорьев П. Е. Воздействия космофизических факторов на ранних этапах онтогенеза. Информационная технология мониторинга состояния человека для определения его зависимости от космических факторов: дис... док. биол.наук. Киев-Симферополь, 2010. С. 27–34.

17. Гулюк Н.Г. Влияние солнечной активности, вариации земного магнетизма и других факторов космического и геофизического происхождения на ритмику родов и цикличность менструации у женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Ужгород, 1965. С. 295–323.
18. Дубров А. П. Биологическая геофизика. Поля. Земля. Человек и Космос. М.: «Фолиум», 2009. 176 с.
19. Исаев Д.Д. Различные гендерные установки у женщин с разным уровнем пренатальной маскулинизации/дефеминизации // Грани познания [электронный научно-образовательный журнал ВГПУ]. 2009. №3(4). Октябрь. www.grani.vspu.ru
20. Шумилов О.И., Касаткина Е.А., Еникеев А.В. Исследование воздействия геомагнитных возмущений в высоких широтах на внутриутробное состояние плода при помощи кардиотокографии // Биофизика. 2003. Т. 48, № 2. С. 355–360.
21. Казначеев В.П., Спиринов Е.А. Космопланетарный феномен человека: Проблемы комплексного изучения // Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. 304 с.
22. Казначеев В.П., Трофимов А.В. Об опасности генетического дефолта в эволюции биосферы и человеческого разума // Очерки о природе живого вещества и интеллекта на планете Земля. Проблемы космопланетарной антропоэкологии. Новосибирск: Наука, 2004. С. 85–91.
23. Кастерина Н.В. Изучение причин агрессивных действий у впервые осужденных женщин // Психология. Пермь. 2007. № 13. С. 13–14
24. Козырев Н.А. Неизведанный мир. Размышление ученого // Журнал «Октябрь». 1972. №7. С. 183–192
25. Колокольцев М.М. Некоторые показатели физического развития девушек юношеского возраста Прибайкалья // Бюллетень ВСНУ СО РАМН. 2001. С. 83–87
26. Моисеева Н.И. Космофизические флуктуации и развитие человеческого эмбриона // Биофизика. 1992. Т. 37, вып.4. С. 700–704.
27. Никитюк Б.А., Алпатов А.М. Связь вековых изменений процесса роста человека с циклами Солнечной активности // Вопросы антропологии. 1979. Вып. 63. С. 34–44.
28. Попова Н.Н. Динамика личностных особенностей маскулинных и фемининных женщин в период беременности: автореф. дис. ... кан. псих. наук. Новосибирск, 2008. 24 с.
29. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Взаимосвязь физического развития и полового диморфизма с адаптационными возможностями юношей // Современные исследования социальных проблем [электронный научный журнал]. 2012. №1 (09). URL:www. sisr.nkras.ru
30. Рагульская М.В., Чибисов С.М. Основные этапы развития представлений о влиянии космоса на биосферу и ноосферу // Успехи современного естествознания. 2008. № 2. С. 14–20.
31. Соболева Т.С., Соболев Д.В., Чернухина О.В. Мифы и реальность элитного женского спорта в свете формирования пола // Теория и практика физической культуры. 2012. №12. С.82–86.
32. Тейяр де Шарден П. Развертывание Ноосферы // Феномен человека: Пер. с фр. М.: Айрис-пресс, 2002. С. 197–202.
33. Хорсева Н.И. Экологическое значение естественных электромагнитных полей в период внутриутробного развития человека: дисс. ... канд. биол. наук. М., 2004. 144 с.
34. Хоч Н.С. Межпоколенные различия гендерных и соматических характеристик у женщин // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2004. №2.Р.92.
35. Чижевский А.Л. Земля в объятиях Солнца. М.: Эксмо, 2004. 928 с.
36. Шарайкина Е.П. Закономерности морфофункциональных показателей физического статуса молодых людей в зависимости от пола и типа телосложения: авторефер. ... док. мед. наук. Красноярск, 2005. 42 с.
37. Яшин А.А. Роль электромагнитного излучения космоса в возникновении и поддержании жизни. Космопланетарные истоки жизни. Живая материя: Онтогенез жизни и эволюционная биология // М.: Издательство ЛКИ, 2010. С.51–63.

#### References

1. Abros'kin VV. O vozdeystvii magnitnogo polya Zemli na ranniy ontogenez. Fiziko-matematicheskie i biologicheskie problemy deystviya elektromagnitnykh poley i ionizatsii vozdukha. 1975;2:78-80. Russian.
2. Agadzhanian NI, Radysh IV, Krayushkin SI. Khronostruktura reproduktivnoy funktsii. Moscow: KRUK;1998. Russian.
3. Bazarnyy V. A byl li mal'chik? Literaturnyy al'manakh «Polden'». 2003;3. Russian.
4. Bogatova LM. Fenomenologiya pola: sotsial'no-filosofskiy diskurs problemy [dissertation]. Kazan' (Kazan' region):KGU; 2009. Russian.
5. Breus TK. Vliyanie solnechnoy aktivnosti na biologicheskie ob"ekty [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2003. Russian.
6. Grigor'ev PE, Afanas'eva NA, Vayserman AM, Lyubarskiy AV, Glazkov IS, Kodunov LA. Biologicheskie efekty geliogeofizicheskikh faktorov na rannikh stadiyakh ontogeneza cheloveka. Problemy, dostizhe-

niya, perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdra-vookhraneniya. Trudy Krymskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. S.I. Georgievskogo. 2008;144(1):84-91. Russian.

7. Vasilik PV. Sistemnyy analiz vliyaniya magnitnogo polya Zemli na rost i razvitie cheloveka. Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika. 1979;45:12-20. Russian.

8. Veyninger O. Emansipirovannye zhenshchiny. Pol i kharakter. Rostov-na-Donu: izd-vo «Feniks»; 1998. Russian.

9. Vernadskiy VI. Razmyshleniya naturalista. Prostranstvo i vremya v nezhiyoy i zhiyoy Prirode. Moscow: Nauka;1975:5–12. Russian.

10. Vladimirovskiy BM, Konradov AA. Kosmicheskaya fizika, geofizika i vnutrisutochnye bio-logicheskie ritmy. Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Seriya «Biologiya, khimiya». 2007;20(59)(1):92-100. Russian.

11. Volchek OD. Geokosmos i chelovek. Sankt-Peterburg: izd-vo RGPU im. A.I. Gertsena;2006. Russian.

12. Volchek OD. Polovoy dimorfizm i tsiklichnost' prirodnoy sredy. Tsikly. Materialy VII Mezhdunarodnoy konferentsii. Tom pervyy. Stavropol';2005.Russian.

13. Gogilov PZ. Chastota patologiy beremennosti v zavisimosti ot geograficheskoy shirotiy i kolebaniy solnechnoy aktivnosti. Akusherstvo i ginekologiya. 1974;9:66-7. Russian

14. Gorshkov ES, Sokolovskiy VV, Shapovalov SN. Regulyarnye variatsii gravitatsionnogo polya yavlyayutsya osnov-nym ritmozadayushchim faktorom. Kosmos i biosfera. Partenit, Krym, Ukraina: 2003:207-8. Russian.

15. Grets IA. Rekordnye sportivnye dostizheniya zhenshchin v aspekte polovogo dimorfizma [dissertation]. Natsional'nyy gosudarstvennyy universitet fizicheskoy kul'tury, sporta i zdorov'ya im. P.F. Lesgafta. Sankt-Peterburg (Leningrad region);2012. Russian.

16. Grigor'ev PE. Vozdeystviya kosmofizicheskikh faktorov na rannikh etapakh ontogeneza. Informatcionnaya tekhnologiya monitoringa sostoyaniya cheloveka dlya opredeleniya ego zavisimosti ot kosmicheskikh faktorov [dissertation]. Kiev, Simferopol';2010. Russian.

17. Gulyuk NG. Vliyanie solnechnoy aktivnosti, variatsii zemnogo magnetizma i drugikh faktorov kosmicheskogo i geofizicheskogo proiskhozhdeniya na ritmiku rodov i tsiklichnost' menstruatsii u zhenshchin. Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii. Uzhgorod; 1965:295-323. Russian.

18. Dubrov AP. Biologicheskaya geofizika. Polya. Zemlya. Chelovek i Kosmos. Moscow: «Folium»; 2009. Russian.

19. Isaev DD. Razlichnye gendernye ustanovki u zhenshchin s raznym urovnem prenatal'noy maskulinizatsii/defeminizatsii. Grani poznaniya [elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy zhurnal VGPU]. 2009;3(4). URL:www.grani.vspu.ru. Russian.

20. Shumilov OI, Kasatkina EA, Enikeev AV. Issledovanie vozdeystviya geomagnitnykh vozmushcheniy v vysokikh shirotakh na vnutriutrobnoe sostoyanie ploda pri pomoshchi kardiokografii. Biofizika. 2003;48(2):355-60. Russian.

21. Kaznacheev VP, Spirin EA. Kosmoplanetarnyy fenomen cheloveka: Problemy kompleks'nogo izucheniya. Novosibirsk: Nauka; 1991. Russian.

22. Kaznacheev VP, Trofimov AV. Ob opasnosti geneticheskogo defolta v evolyutsii biosfery i chelovecheskogo razuma. Ocherki o prirode zhiyogo veshchestva i intellekta na planete Zemlya. Problemy kosmoplanetarnoy antropoekologii. Novosibirsk: Nauka; 2004:85-91. Russian.

23. Kasterina NV. Izuchenie prichin agressivnykh deystviy u vpervye osuzhdennykh zhenshchin. Psikhologiya. Perm'. 2007;13:13-4. Russian.

24. Kozyrev NA. Neizvedannyy mir. Razmyshlenie uchenogo. Zhurnal «Oktyabr'». 1972;7:183-92. Russian.

25. Kolokol'tsev MM. Nekotorye pokazateli fizicheskogo razvitiya devushek yunosheskogo vozrasta Pribykal'ya. Byulleten' VSNU SO RAMN; 2001:83-7. Russian.

26. Moiseeva NI. Kosmofizicheskie fluktuatsii i razvitie chelovecheskogo embriona. Biofizika. 1992;37(4):700-4. Russian.

27. Nikityuk BA., Alpatov AM. Svyaz' vekovykh izmeneniy protsessa rosta cheloveka s tsiklami Solnechnoy aktivnosti. Voprosy antropologii. 1979;63:34-44. Russian.

28. Popova NN. Dinamika lichnostnykh osobennostyam maskulinnykh i femininnykh zhenshchin v period beremennosti [dissertation]. Novosibirsk (Novosibirsk region); 2008. Russian.

29. Pulikov AS, Moskalenko OL. Vzaimosvyaz' fizicheskogo razvitiya i polovogo dimorfizma s adaptatsionnymi vozmozhnostyami yunoshey. Sovremennyye issledovaniya sotsial'nykh problem [elektronnyy nauchnyy zhurnal]. 2012;1(09).URL:www. sisp.nkras.ru. Russian.

30. Ragul'skaya MV, Chibisov SM. Osnovnye etapy razvitiya predstavleniy o vliyanii kosmosa na biosferu i noosferu. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2008;2:14-20. Russian.

31. Soboleva TS, Sobolev DV, Chernukhina OV. Mify i real'nost' elitnogo zhenskogo sporta v svete formirovaniya pola. Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury. 2012;12:82-6. Russian.

32. Teyyar de Sharden P. Razvertyvanie Noosfery// Fenomen cheloveka: Perevod s frantsuzskogo. Moscow: Ayris-press. 2002:197-202. Russian.
33. Khorseva NI. Ekologicheskoe znachenie estestvennykh elektromagnitnykh poley v period vnutritrobnogo razvitiya cheloveka [dissertation]. Moscow; 2004. Russian.
34. Khoch NS. Mezhpokolennye razlichiya gendernykh i somaticheskikh kharakteristik u zhenshchin. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2004;2:92. Russian.
35. Chizhevskiy AL. Zemlya v ob'yatiyakh Solntsa. Moscow: Eksmo. 2004. Russian.
36. Sharaykina EP. Zakonomernosti morfofunktsional'nykh pokazateley fizicheskogo statusa molodykh lyudey v zavisimosti ot pola i tipa teloslozheniya [dissertation]. Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region); 2005. Russian.
37. Yashin AA. Rol' elektromagnitnogo izlucheniya kosmosa v vozniknovenii i podderzhanii zhizni. Kosmoplanetarnye istoki zhizni. Zhivaya materiya: Ontogenez zhizni i evolyutsionnaya biologiya. Pre-disl. V.P. Kaznacheeva. Izd 2-e. Moscow: Izdatel'stvo LKI. 2010:51-63. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Соболева Т.С., Соболев Д.В. Влияние космических факторов на формирование пола человека и феномен женского спорта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 8-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-1.pdf> (дата обращения: 04.02.2016). DOI: 10.12737/18572.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ  
(обзор литературы)

А.В. ВОРОБЬЕВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** Высокая распространенность патологии верхних отделов пищеварительного тракта среди детского населения является важной и актуальной социальной и медицинской проблемой. Постоянно в РФ растёт число детей с хроническими воспалительными заболеваниями органов пищеварения. Патология верхних отделов пищеварительного тракта очень часто начинаются в дошкольном и школьном возрасте. Распространённость детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта, особенности течения, высокий риск ранней инвалидизации, среди которых центральное место занимает гастродуоденальная патология, актуальная проблема наших дней. Все это делает актуальным научные разработки в плане поиска наиболее эффективных мер диагностики, этиотропной и патогенетически обоснованной терапии, реабилитации и профилактики этой распространенной патологии. Можно отметить, что хронический гастродуоденит крайне редко встречается в виде монозаболевания. Изменения со стороны гуморального и клеточного звеньев иммунитета могут способствовать переходу заболевания в неблагоприятные или осложненные варианты. В статье рассматриваются этиология и патогенез, патоморфоз, диагностика и современные методы лечения данной патологии. Описывается течение заболевания и его особенности при сопутствующей патологии.

Статья содержит данные литературных источников и результаты исследований ряда авторов по особенностям течения патологии гастродуоденальной зоны у детей. Анализируется роль этиологических, провокационных факторов и сопутствующей патологии на течении хронического гастродуоденита.

**Ключевые слова:** гастродуоденит, особенности, нейровегетативные нарушения, патоморфоз, клиника, лечение.

THE PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN  
(literature review)

A.V. VOROBIOVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldin str., 128, Tula, Russia, 300028*

**Abstract.** High prevalence of the upper section digestive tract pathology among children is an important and actual social and medical problem. Constantly the number of children with chronic inflammatory diseases of the digestive system is growing. The upper section digestive tract pathology begins in preschool and school age very often. The prevalence of children with the upper section digestive tract pathology, the characteristics of the course, the high risk of the early disability, among which the gastro-duodenal pathology is the central place, it is the actual problem of the day.

It actualizes scientific development in searching the most effective diagnostic measures, etiotropic and pathogenetically substantiated therapy, rehabilitation and prophylaxis of this common pathology actual. The author notes that chronic gastro-duodenitis is extremely rare in the form of mono-disease. Humoral and cellular immunity links changes contribute to transition of the disease to unfavorable or complicated variants. The article considers etiology, pathogenesis, diagnostics and modern treatment methods of this pathology. It describes course and characteristics of the disease at concurrent pathology.

The article contains the data references and some authors' research results on characteristics of the course of children gastro-duodenal pathology. It analyzes the role of etiological provocative factors and concurrent pathology on the course of chronic gastro-duodenitis.

**Key words:** gastro-duodenitis, characteristics, neurovegetative disorders, pathomorphosis, clinic, treatment.

В последние годы в Российской Федерации и в зарубежных странах продолжает сохраняться устойчивая тенденция к росту числа детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями органами гастродуоденальной зоны. Это делает особенно актуальной проблему этиопатогенеза, диагностики, клиники, лечения детей с хроническими гастритами, гастродуоденитами, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки [2, 13].

Гастроэнтерологическая патология, в том числе хронические заболевания *верхних отделов пищеварительного тракта* (ВОПТ) у детей, представляют серьезную медико-социальную проблему ввиду их высокой распространенности, особенностей течения и высокого риска ранней инвалидизации [18]. Все это делает актуальными научные разработки в плане поиска наиболее эффективных мер диагностики, этиотропной и патогенетически обоснованной терапии, реабилитации и профилактики этой распространенной патологии [2, 15].

В последнее десятилетие имеет место не только отсутствие тенденции к снижению распространенности патологии ВОПТ у детей, но и отмечается ее неуклонный рост [2, 9]. По данным различных авторов, частота ее в последние годы выросла в 2-2,5 раза, что связано как с истинным увеличением числа больных воспалительными поражениями ВОПТ, так и с использованием новых диагностических приемов [10].

Проводился анализ показателей распространенности болезней органов пищеварения у детей в Российской Федерации за последние 20 лет [2, 16], где отмечается значительный рост гастроэнтерологической патологии у детей и имеет место неконтролируемое увеличение частоты заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [15, 16].

Особенности течения *хронического гастродуоденита* (ХГД) в детском возрасте связаны с наличием критических периодов, затрагивающих формирование *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) вследствие неравномерного роста и системно-органной дезинтеграции на фоне интенсивных морфофункциональных изменений, незрелости ферментных систем, напряженности обменных процессов и перестройки нейроэндокринной системы организма [11, 18].

По мнению А.М. Запруднова (2008), с этим связано сочетанное вовлечение в патологический процесс желудка, *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), печени, билиарной системы, поджелудочной железы и кишечника [6]. Кроме того, имеет значение общий эмбриогенез, обуславливающий тесную структурно-функциональную взаимосвязь верхних отделов пищеварительного тракта [9].

Это приводит к частому выявлению нарушений со стороны работы сфинктерного аппарата верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ХГД [10].

Так, по данным О.В. Дробышевой (2009), изменения со стороны работы кардиального сфинктера выявлены у 65,8% детей с ХГД в виде недостаточной функциональной активности; дисфункция сфинктера Одди с преобладанием спазма диагностирована в 60,5% случаев; суммарно нарушения сфинктерного аппарата были документированы у 84,2% детей [5]. Вследствие этого дисфункциональные расстройства билиарного тракта и *поджелудочной железы* (ПЖ) относятся к самой распространенной и ранней сопутствующей патологии у детей и подростков при заболеваниях гастродуоденальной зоны, выявляемой практически в 80-100% случаев [9]. Развитие симптомов, характерных для *гастроэзофагеального рефлюкса* (ГЭР), встречается несколько реже, в среднем у 40,8% детей [17].

Можно отметить, что хронический гастродуоденит крайне редко встречается в виде монозаболевания. Как правило, в патологический процесс вовлекается весь желудочно-кишечный тракт с выявлением биллиардных дисфункций у 71% больных, дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу у 30%, синдрома раздраженного кишечника у 22%, с сохранением проявлений нарушенного полостного и пристеночного процессов пищеварения как в фазе обострения, так и ремиссии [12, 23].

С этим связан тот факт, что у трети детей в фазе ремиссии хронического гастродуоденита на фоне успешной эрадикации хеликобактерной инфекции сохраняется синдром кишечной диспепсии. Сохраняющиеся в фазе ремиссии хронического гастродуоденита изменения со стороны микроэлементного статуса в виде снижения уровня эссенциальных микроэлементов (меди, марганца, селена, железа) и дисбактериоз кишечника, выявляемые в 100% случаев с уменьшением количества облигатной флоры (бифидобактерий, лактобактерий) и повышением численности условно-патогенной флоры (представителей семейства стрептококков, грибов рода *Candida*), и могут быть расценены как факторы, влияющие на сохранение комплекса клиникофункциональных изменений в фазе ремиссии основного заболевания [4].

В исследовании ЭГДС у всех детей выявлены сочетанные воспалительные изменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки [18]. Морфологическая картина у большинства больных соответствовала хроническому диффузному антральному гастриту в стадии обострения. К особенностям патоморфоза заболевания следует отнести то, что при длительном инфицировании *Нр* функциональные и морфологические изменения в СО желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлены как патогенными свойствами микроба, так и действием иммунных механизмов. Большинство исследователей предполагают, что иммунные механизмы являются ключевыми в формировании того или иного варианта гастродуоденальной патологии, предопределяя характер тканевых изменений [10].

Изменения со стороны гуморального и клеточного звеньев иммунитета могут способствовать переходу заболевания в неблагоприятные или осложненные варианты [22].

Открытие австралийскими лауреатами Нобелевской премии Робинот Уорреном и Барри Маршалом этиопатогенетической роли *Helicobacter pylori* (*Нр*) в возникновении хронических воспалительных

заболеваний верхних этажей пищеварительного тракта позволило разработать новые подходы к диагностике и лечению этой группы больных [12].

Согласно результатам исследования, нарушения местного иммунного статуса СО проявляются воспалительными изменениями в желудке и двенадцатиперстной кишке преимущественно аллергического генеза с участием атопических *IgE*-зависимых механизмов, с преобладанием диффузных форм поражения гастродуоденальной слизистой и *Hp*-инфицированием антрального отдела [18].

Таким образом, к особенностям патоморфоза заболевания в детском возрасте следует отнести значительное повышение содержания клеток, определяющих тканевый иммунный ответ, и увеличение количества *IgE*-плазмоцитов [10]. Данные исследования свидетельствуют о том, что для дальнейшего совершенствования всей системы диспансернодинамического наблюдения детей с хроническими гастродуоденитами необходимо учитывать их патоморфоз. Поскольку на протяжении длительного срока клинико-морфологическая ремиссия *Hp*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны отсутствует, необходимо диспансерное наблюдение больных по индивидуальному плану с рекомендацией ежеквартального осмотра педиатром-гастроэнтерологом [18]. Следует обратить внимание родителей на необходимость выполнения врачебных рекомендаций, информировав их о не благоприятном прогнозе хронических заболеваний гастродуоденальной локализации [19].

На фоне патоморфоза эрозивного гастродуоденита в детском возрасте течение данного страдания имеет свои особенности: нередко атипичное, бессимптомное (без болевое) начало, быстрое прогрессирование, приводящее к развитию атрофии *слизистой оболочки* (СО) верхних отделов пищеварительного тракта [21] с явлениями дисплазии, что без сомнения ухудшает прогноз течения болезни и создает в дальнейшем у ряда пациентов старшего возраста риск канцерогенеза [16]. В современных неблагоприятных условиях наметилась отчетливая тенденция к прогрессированию патологического процесса и развитию осложнений заболевания. Нередко гастродуоденит трансформируется в язвенную болезнь [20]. Убедительно показано, что у 60-80% взрослых больных формирование эрозивно-язвенного процесса начиналось в детском возрасте [9]. Поэтому остается весьма актуальной проблема адекватного лечения ЭГД у детей. Она переросла в настоящее время из чисто медицинской задачи в острую социальную проблему, что связано как с широкой распространенностью заболевания, так и высокой общей стоимостью лечения, приводящим к значительным затратам в масштабах всей страны [10, 23].

На сегодняшний день одна из самых распространенных инфекций среди детской популяции на земле – *H. Pylori*.

Особенностями клинической картины у детей с гастродуоденитами, ассоциированными с *H. pylori*, ведущим является абдоминальный болевой синдром умеренной интенсивности (до 5 баллов) с локализацией в эпигастральной или пилорoduоденальной области [17]. Боль возникала натошак/ в ночные часы, купируясь преимущественно приёмом лекарственных препаратов [12]. Гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, достоверно чаще сочетается с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кроме этого, у детей данной группы отмечается более высокая степень активности воспалительного процесса по результатам эндоскопического и морфологического исследований [14].

Оптимальной схемой антихеликобактерной терапии у детей с хроническими гастродуоденитами в настоящее время является следующее сочетание препаратов: висмута трикалия дицитрат + нифурател + макролид или амоксициллин. При выраженной гиперацидности, особенно у детей старше 10 лет трехкомпонентная антихеликобактерная терапия должна дополняться четвертым компонентом – ингибитором протонных помп. С целью иммунокоррекции при рецидивирующем течении, при выраженной гиперацидности *Hp*-ассоциированных гастродуоденитов у детей старше 10 лет правомочно применение иммуностимулятора иммуномакса [10, 12, 15].

У детей с хроническим гастродуоденитом отмечается стадийность изменений со стороны вегетативного тонуса: для периода обострения характерна преимущественная активация симпатического звена вегетативной нервной системы с гиперсипатикотонической вегетативной реактивностью, для периода стихания обострения и ремиссии – преобладание ваготонии с асимпатикотоническим типом вегетативного обеспечения [8].

Отсутствие восстановления вегетативного гомеостаза в периоде ремиссии хронического гастродуоденита является причиной нарушенной регуляции секреторной и моторной функций верхних отделов пищеварительного тракта, приводящих к последующим обострениям. Кроме того, сохраняющиеся проявления синдрома вегетативной дисфункции приводят к уменьшению резервных возможностей организма с повышенным риском возникновения срыва адаптации и вовлечению в патологический процесс других органов и систем [3].

В клинике хронического гастродуоденита у большинства детей выявляются многообразные расстройства нервной системы (центральной и вегетативной). У детей с синдромом вегетативной дистонии преимущественно отмечаются надсегментарные вегетативные расстройства.



Выраженность неврологических нарушений находится в прямой зависимости от длительности и тяжести хронического гастродуоденита, наследственной предрасположенности, наличия в анамнезе неврологических расстройств [1].

У детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническими гастродуоденитами выявлены особенности клиники, вегетативного статуса и частоты семейной отягощенности, связанные с наличием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки.

У больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, эрозивным гастродуоденитом выявлено преобладание негативных типов родительского отношения (принятие-отвержение, инвалидизация) – 78,4 и 54,3% соответственно [12]. Для них также характерно влияние ситуаций хронического действия (враждебная, жестокая семья, эмоционально отвергающая семья, семья, не обеспечивающая надзора и ухода, чуждое окружение за рамками семьи, алкоголизм родителей, низкий уровень доходов семьи) и эмоционального угнетения. У больных с хроническим гастродуоденитом без эрозии слизистой оболочки преобладали быстротечные и острые значимые психотравмирующие ситуации; чаще отмечали гармоничное воспитание (социальная желательность поведения, симбиоз) [7].

У детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивным гастродуоденитом в психосоциальной структуре темперамента наиболее часто встречались предметная и социальная эргичность, эмоциональность, социальная эмоциональность и социальная желательность, нейротизм, интраверсия, преобладали сила и подвижность нервных процессов торможения ( $p < 0,001$ ). Для больных с поверхностными гастродуоденитами наиболее характерны пластичность, социальная пластичность, темп, социальный темп, эмоциональность, высокая сила и подвижность нервных процессов возбуждения.

Выявлены достоверная прямая и обратная корреляционные внутригрупповые связи между семейно-бытовыми факторами, типами родительского отношения, психосоциальными, психофизиологическими характеристиками. Это указывает на сложность механизмов, запускающих психо-вегетовисцеральные нарушения.

В качестве прогностических критериев развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки можно использовать следующие показатели: интраверсия (9,3), инвалидизация (7,2), подвижность процесса торможения (7,2), эмоционально отвергающая семья (6,4), нарушение качества питания (5,3). Для хронического эрозивного гастродуоденита прогностическими являются: интраверсия (8,6), низкий уровень доходов семьи (7,6), подвижность процесса торможения (5,6), нарушение качества питания (5,2), эмоционально отвергающая семья (5,1). Характер течения хронического гастродуоденита без эрозии слизистой оболочки можно прогнозировать по подвижности процессов возбуждения (5,5); семье, не обеспечивающей надзора и ухода (5,3); экстраверсии (5,2). Чувствительность алгоритма прогнозирования – 82% [7].

#### **Выводы:**

1. Проблема этиопатогенеза, диагностики, клиники, лечения детей с хроническими гастритами, гастродуоденитами, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки является актуальной, так как неуклонно растет число детей больных хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны.
2. Течение хронического заболевания гастродуоденальной зоны имеет свои особенности. Это важно при выборе дальнейшей тактики лечения.
3. Хронический гастродуоденит редко является монозаболеванием.
4. У детей с патологией гастродуоденальной зоны выявлены особенности клиники, вегетативного статуса и частоты семейной отягощенности.

#### **Литература**

1. Акимов В.П., Кокуркин Г.В. Нейровегетативные нарушения у детей с хроническим гастродуоденитом // Вестник Чувашского университета. 2009. №2. С. 316–317.
2. Воробьева А.В. О проблеме лечения хронического гастродуоденита у детей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. Публикация 2-203. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf> (дата обращения 20.12.2013).
3. Гурова М.М., Успенский Ю.П. Особенности вегетативной регуляции у детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами в зависимости от стадии течения заболевания // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. №8. С. 122.
4. Гурова М.М., Циркунова В.В. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом // Вестник новгородского государственного университета. 2014. №78. С. 37–43.
5. Дробышева О.В., Ботвиньев О.К. Функциональное состояние кардиального и пилорического сфинктеров, сфинктера Одди у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и при отсутствии дисплазии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009. №19(5). С. 39–43.

6. Достижения отечественной гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы / Запруднов А.М., Григорьев К.И., Филин В.А., Сафонов А.Б. [и др.] // Педиатрия. 2008. № 87(6). С. 8–13.
7. Котовский А.В., Сироткин Е.А. Прогнозирование характера течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и хронического гастродуоденита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. №3(21). С. 84–87.
8. Ледеяев М.Я., Степанова О.В., Шахова Н.В. Синдром вегетативных дисфункций у детей: мифы и реальность // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 27–29.
9. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Объективные критерии хронических заболеваний органов пищеварения у детей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2015. №1. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5062.pdf> (дата обращения 28.01.2015). DOI:10.12737/7593
10. Сапожников В.Г., Добродеева Л.К., Беозеров В.П. Иммунокорректирующая терапия у детей с хеликобактерассоциированными заболеваниями // Российский педиатрический журнал. 1998. №2. С. 66–67.
11. Сапожников В.Г., Куклина Н.А., Щеплягина Л.Л. Клиническое значение изучения факторов риска при хеликобактерпозитивной форме хронического гастродуоденита у детей // Российский педиатрический журнал. 1998. №6. С. 25–29.
12. Сапожников В.Г., Сапожников С.В. Лечение хеликобактерассоциированных гастродуоденитов у детей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. Публикация 2-119. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2013-1/4570.pdf> (дата обращения 02.12.2013).
13. Сапожников В.Г., Сапожников Л.Г., Заблудский А.П. О пилорическом геликобактериозе у детей // Педиатрия. 1993. № 4. С. 61–64.
14. Сапожников В.Г., Куклина П.А. Об этиопатогенетической роли пилорического геликобактериоза в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. 1997. №1. С. 67–72.
15. Сапожников В.Г. Современные методы диагностики и лечения гастродуоденальной патологии у детей. Архангельск, 1997.
16. Сапожников В.Г. Хеликобактерассоциированные гастродуодениты у детей // Медицинская газета. 2014. №42. С. 9.
17. Сапожников В.Г. Хронические воспалительные заболевания органов гастродуоденальной зоны у детей. Архангельск, 1995.
18. Сапожников В.Г. Эхография желудка и двенадцатиперстной кишки у детей // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. №1. Публикация 2-146. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4596.pdf> (дата обращения 23.10.2013).
19. Сичинава И., Горелов И., Шершевская А. Патоморфоз хронического гастродуоденита у детей в течение 6 лет после антихеликобактерного лечения // Врач. 2011. №8. С. 11–14.
20. Baskerville A., Newell D. Naturally occurring chronic gastritis and *Campylobacter pylori* infection in the Rhesus monkey: a potential model for gastritis in man // Gut. 1988. Vol. 29, №4. P. 465–472.
21. Low rate of emergence of claritromycin resistant *Helicobacter pylori* with amoxicillin co - therapy / Laine L., Suchower L., Frantz J. [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 1998. Vol. 12, №9. P. 887–892.
22. Differences in peripheral blood lymphocyte phenotypes between *Helicobacter pylori*-positive children and adults with duodenal ulcer / Soares F., Rocha A., Rocha C. [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. 2007. №13 (11). P. 1083–1088.
23. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients / Qasim A., Sebastian S., Thornton O., [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. №21(1). P. 91–96.

#### References

1. Akimova VP, Kokurkin GV. Neyrovegetativnye narusheniya u detey s khronicheskim gastroduodenitom. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2009;2:316-7. Russian.
2. Vorob'eva AV. O probleme lecheniya khronicheskogo gastroduodenita u detey // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Dec.20];1:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf>.
3. Gurova MM, Uspenskiy YP. Osobennosti vegetativnoy regulyatsii u detey podrostkovogo vozrasta s khronicheskimi gastroduodenitami v zavisimosti ot stadii techeniya zabolevaniya. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2010;8:122. Russian.
4. Gurova MM, Tsirkunova VV. Sopotstvuyushchie zabolevaniya organov pishchevareniya u detey podrostkovogo vozrasta s khronicheskim gastroduodenitom. Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014;78:37-43. Russian.

5. Drobysheva OV, Botvin'ev OK. Funktsional'noe sostoyanie kardial'nogo i piloricheskogo sfinkterov, sfinktera Oddi u detey s nedifferentsirovannoy displaziey soedinitel'noy tkani i pri otsutstvii displazii. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2009;19(5):39-43. Russian.
6. Zaprudnov AM, Grigor'ev KI, Filin VA, Safonov AB, et al. Dostizheniya otechestvennoy gastroenterologii: istoki, sovremennoe sostoyanie, perspektivy. Pediatriya. 2008;87(6):8-13. Russian.
7. Kotovskiy AV, Sirotkin EA. Prognozirovaniye kharaktera techeniya yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki i khronicheskogo gastroduodenita u detey. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2008;3(21):84-7. Russian.
8. Ledyayev MY, Stepanova OV, Shakhova NV. Sindrom vegetativnykh disfunktsiy u detey: mi-fy i real'nost'. Lechashiy vrach. 2009;1:27-9. Russian.
9. Sapozhnikov VG, Vorob'eva AV. Ob"ektivnye kriterii khronicheskikh zabolevaniy organov pishchevareniya u detey. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Jan. 28];1:[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5062.pdf>. DOI:10.12737/7593.
10. Sapozhnikov VG, Dobrodeeva LK, Beyuzerov VP. Immunokorrektiruyushchaya terapiya u detey s khelikobakterassotsirovannymi zabolevaniyami. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 1998;2:66-7. Russian.
11. Sapozhnikov VG, Kuklina NA, Shcheplyagina LL. Klinicheskoe znachenie izucheniya faktorov riska pri khelikobakterpozitivnoy forme khronicheskogo gastroduodenita u detey. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 1998;6:25-9. Russian.
12. Sapozhnikov VG, Sapozhnikov SV. Lechenie khelikobakterassotsirovannykh gastroduodenitov u detey. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Dec. 02];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2013-1/4570.pdf>.
13. Sapozhnikov VG, Sapozhnikov LG, Zablodskiy AP. O piloricheskom gelikobakterioze u detey. Pediatriya. 1993;4:61-4. Russian.
14. Sapozhnikov VG, Kuklina PA. Ob etiopatogeneticheskoy roli piloricheskogo gelikobakterioza v razvitiy zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta u detey. Pediatriya. 1997;1:67-72. Russian.
15. Sapozhnikov VG. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya gastroduodenal'noy patologii u detey. Arkhangel'sk, 1997. Russian.
16. Sapozhnikov VG. Khelikobakterassotsirovannyye gastroduodenity u detey. Meditsinskaya gazeta. 2014;42:9. Russian.
17. Sapozhnikov VG. Khronicheskie vospalitel'nye zabolevaniya organov gastroduodenal'noy zony u detey. Arkhangel'sk, 1995. Russian.
18. Sapozhnikov VG. Ekhografiya zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Oct. 23];1:[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4596.pdf>.
19. Sichinava I, Gorelov I, Shershevskaya A. Patomorfoz khronicheskogo gastroduodenita u detey v techenie 6 let posle antikhelikobakteralnogo lecheniya. Vrach. 2011;8:11-4. Russian.
20. Baskerville A, Newell D. Naturally jcurring chronic gastritis and Campylobacter pylori infection in the Rhesus monkey: a potential model for gastritis in man. Gut. 1988;29(4):465-72.
21. Laine L, Suchower L, Frantz J, et al. Low rate of emergence of claritromicin resistant Helicobacter pylori with amoxicillin so – therapy. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998;12(9):887-92.
22. Soares F, Rocha A, Rocha C, et al. Differences in peripheral blood lymphocyte phenotypes between Helicobacter pylori-positive children and adults with duodenalulcer. Clin. Microbiol. Infect. 2007;13(11):1083-8.
23. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin– and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first– and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005;21(1):91-6.

**Библиографическая ссылка:**

Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf> (дата обращения: 24.02.2016). DOI: 10.12737/18573.

**УГРЕВАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И  
ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ АЛЛОПАТИЧЕСКИМИ  
И НЕЛЕКАРСТВЕННЫМИ МЕТОДАМИ**

С.А. БРОНФМАН\*, Т.Ф. ШЕРИНА\*, Л.П. ИВАНОВА\*\*, Л.М. КУДАЕВА\*

\* *Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991*

\*\* *ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ, ул. Часовая, 20, Москва, Россия, 125315*

**Аннотация.** В патогенезе угревой болезни основная роль отводится четырем факторам: наследственно обусловленная относительная гиперандрогения, повышенная чувствительность рецепторов к нормальному (или даже пониженному) уровню андрогенов, увеличение объема кожного сала, преобладание процессов дискератоза и пролиферации над десквамацией эпителия сально-волосного фолликула. Угревая болезнь относится к т.н. группе психосоматических дерматозов, при которых велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с проблемой «дефекта внешности», особенно распространенных среди юных девушек. Пациенты с угревой болезнью имеют более высокий уровень депрессии и тревоги по сравнению с другими дерматологическими больными, не менее 30% юных больных нуждается в психотерапевтической помощи. В исследовании, проведенном на больных от 16 до 37 лет с помощью аппаратно-программного комплекса «ЮПРАНА-ПРО», было выявлено, что характер угревой сыпи, по большей части, зависел от характера кокковой флоры. Причем, преобладание менингококков обуславливало более легкое течение заболевания, стафилококки, как правило, провоцировали более тяжелое течение заболевания (сыпь не менее чем в трех зонах – лицо, грудь, спина) с выраженной сыпью, исходом которой было образование рубчиков, мелкая поверхностная сыпь была характерна для стрептококков. Подбор индивидуальной терапии, в т.ч. гомеопатических лекарств, в зависимости от выявленной флоры позволяет эффективно воздействовать на патогенные микроорганизмы.

**Ключевые слова:** угревая болезнь, психоэмоциональные нарушения, относительная и абсолютная гиперандрогения, дискератоз, пролиферация, десквамация, персонализированное лечение, характер угревой сыпи, кокковая флора.

**ACNE VULGARIS: CONTEMPORARY CONCEPT OF PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES  
OF INTEGRATED PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT**

S.A. BRONFMAN\*, T.F. SHERINA\*, L.P. IVANOVA\*\*, L.M. KUDAEVA\*

\* *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8/2, Moscow, Russia, 119991*

\*\* *Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Chasovaya str., 20, Moscow, Russia, 125315*

**Abstract.** The main role in pathogenesis of acne vulgaris belongs to four factors: hereditary relative hyperandrogenism, increased sensitivity of the receptor to normal (or even reduced) levels of androgens, increased sebum production, the predominance of the processes of dyskeratosis and proliferation of epithelial desquamation of sebaceous hair follicle (SVF). Acne vulgaris refers to the so-called a group of psychosomatic dermatoses, in which the great role belongs to psycho-emotional disorders associated with the problem of "defect appearance", especially popular among young girls. Patients with acne vulgaris have a higher depression and anxiety level compared to other patients with dermatologic problems. At least 30% of young patients require psychotherapeutic intervention. A study of patients aged 16-37 years using a hardware and software complex «UPRANA-PRO» demonstrated, that the nature of acne form rash mainly depended on the type of coccal flora. Moreover, the predominance of meningococci was associated with mild disease course, whereas staphylococci usually provoked severe disease (rash situated on three or more zones – face, breast and back) with pronounced rash and formation of scar tissue as an outcome. Small superficial rash was more characteristic to streptococci. The choice of individual therapy, including homeopathic medications, based on the flora identified allows to effectively act on pathogens.

**Key words:** acne vulgaris, psycho-emotional disturbances, relative and absolute hyperandrogenism, dyskeratosis, proliferation, desquamation, personalized treatment, acne form rash type, coccal flora.

**Введение.** Врачу любого профиля время от времени приходится сталкиваться с угревой болезнью.

Акне, или *угревая болезнь* (УБ) – очень распространенное заболевание кожи, а в пубертатном периоде встречается с той или иной степенью выраженности практически у 60% юношей и не менее 25% девушек. Пик заболеваемости, как правило, приходится на 15-16 лет. У юношей заболевание имеет

более распространенный и тяжелый характер. Угревая болезнь в возрасте 12-24 лет называется *acne vulgaris*. Проявление угревой болезни в старших возрастных группах классифицируется как *acne tarda*. Стоит отметить, что в последние годы растет число женщин с поздними формами акне. Согласно данным Ch. Colleir и соавт. [12], в подростковом возрасте заболеваемость акне практически одинакова у представителей обоих полов, в то время как поздние угри гораздо чаще наблюдаются у женщин. Так, по данным различных исследований, доля пациенток с угревыми высыпаниями в возрасте 25-40 лет составляет 40-54%. Следует также отметить, что у пациенток с поздними акне местное или системное применение антибиотиков, как правило, оказывается малоэффективным, по данным R. Rivera, A. Guerra, 82% женщин нечувствительны к антибиотикотерапии [13, 14]. Длительное торпидное течение и нерациональная терапия заболевания часто приводят к проявлениям постакне: рубцовым изменениям и остаточной гиперпигментации [4, 6]. Иными словами, лечение женщин с поздними формами акне представляет собой серьезные трудности и требует подключения других методов терапии [1, 3, 7]. Кроме того, необходимо учитывать и тот факт, что в связи с тем, что акне относится к хроническим, рецидивирующим дерматозам, локализующимся, как правило, на открытых участках кожи, наиболее значимых для коммуникативного общения, оно является постоянным стрессовым фактором, приводящим к психоэмоциональным реакциям, ограничениям во всех сферах жизнедеятельности, и как следствие существенно снижает качество жизни женщин. В исследовании, проведенном W. Bodermer, показано, что у 40% пациентов кожное заболевание, сопровождающееся косметическим дефектом, приводит к снижению их социального статуса [8, 10]. В последнее время при выборе методов лечения больного с угрями все большая роль отводится социальной адаптации. Известно, что угри могут оказывать на пациента значительное психологическое воздействие, вызывая тревогу, депрессию, социальную дезадаптацию, межличностные и производственные трудности [2, 9, 10]. Проблема внешней непривлекательности порождает дисморфофобию — расстройство невротического уровня, проявляющееся боязнью мнимого внешнего уродства. Это расстройство очень характерно для пубертатного возраста и сопровождается большим количеством жалоб, стремлением изменить свою внешность, скорректировать мнимый физический недостаток [1, 8, 9]. При этом характер жалоб и их эмоциональная окраска не всегда зависят от выраженности клинических проявлений. Например, многие пациенты с легким течением заболевания значительно сильнее обеспокоены своим недугом, чем больные с более тяжелыми формами. И наоборот, пациенты с тяжелым течением акне были более сдержаны в описании своих жалоб.

Ряд зарубежных дерматологов настоятельно рекомендуют обследовать всех пациентов с акне молодого и юного возраста на наличие депрессии и предлагают относить больных с УБ к группе суицидального риска. Проведенные исследования выявили, что депрессия и суицидальные мысли в большей степени характерны для пациентов с акне, чем для пациентов с очаговой алопецией, атопическим дерматитом и среднетяжелым течением псориаза [9, 10]. Все это еще больше затрудняет процесс лечения пациенток с акне и требует обязательного подключения к диагностике и лечению врача – психотерапевта и нередко психолога.

*Классификация угревой болезни.* Американская академия дерматологии предложила классификацию акне, которая, кажется, устраивает всех врачей – дерматокосметологов.

Степени тяжести акне:

1 степень – характеризуется наличием комедонов (закрытых и открытых) и до 10 папул.

2 степень – комедоны, папулы (много), пустулы – до 10.

3 степень – комедоны, папулопустулезная сыпь, до 30 узлов.

4 степень – выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Недостатком этой классификации является отсутствие степеней тяжести в зависимости от распространенности процесса. Поэтому, кроме вышеперечисленного, целесообразно разделять пациентов на подгруппы в зависимости от локализации и распространенности процесса (A, B, C).

A – при локализации высыпаний в одной анатомической области.

B – при локализации высыпаний в двух анатомических областях (например, лицо и спина).

C – при вовлечении в патологический процесс трех и более анатомических областей. Данная классификация наиболее полно отражает степень вовлеченности кожного покрова в патологический процесс.

*Патогенез угревой болезни.* Одной из сложных задач современной дерматологии и косметологии остается лечение андрогензависимых заболеваний кожи, к которым, в частности, относится угревая болезнь. Синдромы *гиперандрогении* (ГА) часто служат причиной психологического дискомфорта и отрицательно влияют на качество жизни женщин. В патогенезе этих процессов большое значение уделяется роли гормонов. Под влиянием избытка андрогенов у женщин развивается синдром ГА, что клинически проявляется угревой болезнью, себореей, гирсутизмом, андрогензависимой алопецией. Заболевания, при которых имеются признаки повышенной продукции андрогенов, относятся к междисциплинарной патологии и требуют пристального внимания и знаний не только гинеколога, но и в равной степени затрагивают сферу интересов эндокринологов, дерматологов и психотерапевтов.

Кожа человека является комплексом андрогенчувствительных структур (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы). Под влиянием андрогенов находятся многие важные функции кожи: митотическая активность клеток, активность сальных желез, рост волос, выраженность пигментации. Являясь тканью-мишенью для половых стероидных гормонов, например, андрогенов, кожа принимает активное участие в метаболизме стероидных половых гормонов, в частности, в экстрагландулярном образовании из стероидов-предшественников.

Источником андрогенов в организме женщины являются яичники и кора надпочечников. Их синтез происходит под стимулирующим действием *лутеинизирующего гормона* (ЛГ) и *адренокортикотропного гормона* (АКТГ). Основной андроген надпочечников – *дигидроэпиандростерон* (ДГЭА) и *его сульфат* (ДГЭАС), яичников – *андростендион* (А). Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специфические *андрогенные рецепторы* (АР) сосочкового слоя дермы, фибробласты, кератиноциты, эпителиальные клетки просвета апокриновых желез и секреторный отдел эккриновых сальных желез, а также в себоцитах и волосяных фолликулах.

Мишенями для половых стероидов в коже являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты. Под воздействием андрогенов усиливаются дифференцировка и митотическая активность клеток эпидермиса, увеличивается синтез межклеточных липидов, увеличивается толщина эпидермиса, стимулируется рост и пигментация волос, усиливается продукция кожного сала, снижается синтез *глобулина, связывающего половые стероиды* (ГСПС) в печени. В то же время под воздействием эстрогенов тормозится рост волос в андрогензависимых зонах, угнетается продукция кожного сала, усиливается синтез ГСПС.

Важным патогенетическим звеном при ГА является нарушение связывания андрогенов специфическим ГСПС. Связанные с ГСПС стероиды недоступны для соединения с рецепторами в тканях мишенях и оказания биологического эффекта. Биологический эффект в клетках-мишенях оказывает свободная фракция половых стероидов. Она же ответственна за клинические проявления андрогенного эффекта. Таким образом, ГА в организме женщины сопровождается избыточной секрецией мужских половых гормонов или повышенной чувствительностью тканей к неизмененному уровню андрогенов. Совокупность признаков поражения кожи и ее придатков, возникающих в результате избытка андрогенов в женском организме (себорея, гирсутизм, андрогензависимая алопеция), можно обозначить термином «гиперандрогенная дермопатия» [4, 5, 8]

В патогенезе акне ведущее значение отводится четырем факторам. Инициальным звеном является наследственно обусловленная ГА, которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения в крови и при экскреции с мочой. Подразделяется на надпочечниковую, овариальную и смешанную. Изменения в яичниках и надпочечниках могут быть как опухолевыми, так и функциональными (синдром поликистозных яичников, неклассическая форма *врожденной гиперплазии коры надпочечников* (ВГКН)). В ряде исследований была выявлена важная роль стероидных гормонов у женщин с поздними акне. Известно, что ключевую роль в патогенезе поздних форм акне (у женщин старше 25 лет) играет слабый андроген ДГЭА–С (андроген надпочечникового происхождения). В исследованиях было выявлено большое значение 17–ОНП (гормона, вырабатывающегося как в яичниках, так и надпочечниках) в развитии торпидных акне у женщин [4, 5, 11].

При отсутствии повышения уровня основных андрогенов в плазме крови, а также при нормальной концентрации и связывающей способности ГСПС (ТЭСГ - эстрадиол - тестостерон-связывающего глобулина; связанный с ним тестостерон наименее активен) предполагают рецепторную форму ГА, которая проявляется в виде повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или даже сниженному количеству андрогенов. Основной причиной рецепторной (относительной) ГА является повышение активности фермента 5- $\alpha$ -редуктазы I, которая переводит тестостерон в более активный метаболит – *дегидротестостерон* (ДГТ), являющийся непосредственным стимулятором пролиферации и созревания себоцитов [4, 5].

Под действием гормонального фактора увеличивается объем кожного сала (продукция кожного сала при легкой степени акне увеличивается в 1,3 раза, при средней – в 1,7 раза, а при тяжелой – в 1,9 раза). В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой  $\alpha$ -линоленовой кислоты – основного регулятора дифференцировки кератиноцитов протока *сально-волосяного фолликула* (СВФ), и увеличивается экспрессия фермента транслутаминазы. Это приводит к преобладанию процессов дискератоза и пролиферации над десквамацией эпителия СВФ, которые, в конечном итоге, вызывают фолликулярный гиперкератоз и закрытие протока СВФ, что клинически проявляется открытыми и закрытыми комедонами в зависимости от уровня закупорки СВФ [5, 8, 10].

Обтурация протока СВФ и богатое липидами кожное сало создают благоприятные условия для размножения факультативных анаэробов: *Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*, а также других представителей сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus epidermidis*, *aureus*, *Pityrosporum ovale*). Эти микроорганизмы продуцируют фермент липазу, который расщепляет диацил- и триацилглицериды до глицерина и свободных жирных кислот. Данные вещества вместе с ан-

тигенами микроорганизмов привлекают из периферической крови нейтрофилы и фагоциты, продуцирующие интерлейкины разных типов (цитокины), которые активируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), способствующего образованию из арахидоновой кислоты главного медиатора воспаления – лейкотриена В<sub>4</sub>. Он, в свою очередь, стимулирует высвобождение гидролитических ферментов и монооксида азота из нейтрофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов, что приводит к разрушению стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму и развитию воспалительной реакции в виде папулопустулезных и узловато-кистозных элементов [3, 8].

Кроме того, *P. acnes* способны индуцировать экспрессию В-дефензинов – катионных пептидов иммунной системы, активных в отношении бактерий, грибов и многих вирусов. Помимо прямого антимикробного действия, они выполняют множество других важных функций: действуют как медиаторы воспаления, влияют на хемотаксис, обладают иммуномодулирующей, цитотоксической активностью. В недавних исследованиях было выявлено, что *P. acnes* могут активировать систему инсулиноподобного фактора роста 1 и рецептора ИФР I типа в эпидермисе, действуя как инсулин, и способствовать пролиферации кератиноцитов. Стоит также отметить, что *P. acnes* имеет высокую провоспалительную активность, намного большую, чем у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus* [6-8].

Проведенные исследования показали, что развитие и течение дерматоза во многом зависит от семейной (генетической) предрасположенности, а также от цвета кожи и национальных особенностей. Прослеживается общая закономерность: чем чаще встречается и тяжелее протекает акне у предшествующих поколений, тем более тяжелое и торпидное течение заболевания будет у потомства. Акне реже развивается и протекает в более легкой форме у представителей азиатской (монголоидной) расы, в то время как у кавказских народов отмечаются высокая частота встречаемости и более тяжелое течение угревой болезни [5-8, 11].

*Общие принципы лечения угревой болезни.* Особенности эмоционального и психического статуса пациентов с акне диктуют назревшую необходимость активного применения современных и эффективных препаратов. Специалисты хорошо знают, что в случае удачного лечения данного дерматоза существенно меняется эмоциональный фон и поведение пациентов [10, 12].

При акне легкой степени назначают одно из современных наружных средств. Средства, широко используемые в настоящее время, относятся к уже хорошо известным врачам группам препаратов: топические ретиноиды, бензоил пероксид, азелаиновая кислота и наружные антибактериальные средства. При среднетяжелых и тяжелых формах, помимо перечисленных препаратов, используют системные антибиотики (тетрациклины, эритромицин), у лиц женского пола – антиандрогены (ципротерона ацетат, диенгест), а также системные ретиноиды (изотретиноин) [4, 5, 7, 14]. Таким образом, современные средства для наружной терапии показаны при любой степени тяжести акне. Однако до недавнего времени они широко не применялись из-за большого числа побочных действий и/или низкой эффективности при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания. Кроме того, монотерапия топическими антибактериальными средствами (эритромицин, клиндамицин и др.) чрезмерно длительными курсами породила еще одну серьезную проблему – нечувствительность возбудителя (*P. acnes*) к проводимой терапии [2, 6].

Недавно появились два новых наружных препарата, которые по достоинству заняли лидирующие позиции в лечении акне во многих дерматологических школах Западной Европы и Америки. Это ретиноид нового поколения – адапален (дифферин) и бензоил пероксид (базирон АС). Дифферин выпускается в форме геля и крема 0,1%, базирон АС – в форме геля 2,5, 5 и 10%.

Внедрение в практику топических и системных ретиноидов при лечении акне уже много лет назад совершило переворот в представлениях об эффекте терапии при этом заболевании. Ранее для наружной терапии использовали синтетический аналог витамина А – третиноин, который обладал высоким комедолитическим действием и нормализовал кератинизацию эпителия волосяного фолликула, делая тем самым менее вероятным развитие в нем воспаления, а также вызывал некоторое уменьшение продукции кожного сала. Современный ретиноид адапален (дифферин) имеет ряд новых свойств и преимуществ перед ретиноидами старого поколения. Важно подчеркнуть, что все современные наружные препараты для лечения акне должны назначаться на длительный срок: стойкий позитивный эффект при использовании адапалена (дифферина) и бензоил пероксида (базирона АС) возможен лишь при постоянном применении в течение четырех-шести месяцев [7, 8, 12, 15]. Это обусловлено тем, что подобные препараты должны действовать на кожу в течение нескольких сроков обновления эпителиального пласта. Известно, что средняя продолжительность обновления эпителия кожи составляет 28 дней. Следует также всегда помнить о необходимости эффективной фотопротекции при назначении препаратов с кератолитическим эффектом в летнее время и об использовании современных некомедогенных средств для бережного очищения и увлажнения кожи. Пациентов необходимо предостерегать от втирания препаратов, использования их в чрезмерных количествах, применения спиртовых растворов и других средств с подсушивающим действием. Именно эти меры помогут избежать раздражающего действия и добиться оптимальной продолжительности курса и максимального косметического эффекта. Необходимо помнить и о том, что

применение системных ретиноидов требует контрацепции на весь период лечения и некоторое время после него в связи с известным тератогенным действием этих препаратов. Также нередки побочные эффекты, связанные с токсичностью данной группы препаратов [4, 5, 8].

Кроме того, сейчас является весьма спорным широкое использование ранее популярных методов лечения акне, базировавшихся на устаревших представлениях о патогенезе данного заболевания. В настоящее время показана сомнительная эффективность строгой диеты, энтеросорбентов и аутогемотерапии у больных с акне [1, 2, 6, 7], при этом остается высок процент пациентов, для которых адекватная терапия акне все еще остается проблемой [1-3].

В проведенном нами пилотном исследовании по изучению возможности электропунктурного метода диагностики и этиотропной терапии угревой болезни под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с угревой болезнью в возрасте от 16 до 37 лет. Средний возраст 26,5 лет. Из них 65% женщины и 35% мужчины. Проводилось исследование динамики *электропроводности* (ЭП) в *биологически активных точках* (БАТ) при медикаментозном тестировании этиологических факторов. Нами применялась электропунктурная диагностика с медикаментозным тестированием в модификации Г.Юсупова. Для реализации метода использовался аппаратно-программный комплекс «ЮПРАНА-Про». Составлялся «рецепт», в который включались волновые характеристики этиологических нозодов и гомеопатических препаратов, при подключении которых к измерительному току показатели ЭП БАТ становился нормальным (60 у.е.). Волновые характеристики «рецепта» переносились в энергоинформационное лечебное средство из индифферентного вещества, которое обладает электретным свойством. На месячный курс лечения назначались всего 10 «таблеток». Результаты исследования выявили резонансный отклик при подключении к измерительному току волновых характеристик этиологических нозодов *Meningococcus*, *Staphylococcus koagulasopos.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytic.*, *Streptococcus virid.*, *Yersinia enter.*, *Disenterie*, *Amoben*, *Opistorchosis*, *Lambliia intest.*, *Demodex*, *Parotitis*, *Cytomegalovirus*, *V Epstain-Barr* и *Proteus* в различных комбинациях у разных пациентов. Характер угревой сыпи зависел в основном от кокковой флоры. Так, у пациентов, у которых выявлялся менингококк, элементы сыпи были узелковые, единичными и локализовались на лице и грудной клетке. Элементы крупные, внутридермальные на гиперемированном фоне, болезненные, без «гноинчика». Угревая сыпь средних размеров с гнойной пустулой, местами сливающие и оставляющие рубчики, выявлялся при *Staphylococcus koagulasopos*; если рубчики не остаются, то выявлялся *Staphylococcus aureus*. Мелкая, поверхностная сыпь с множеством элементов, локализующихся на лице, груди и спине характерна для стрептококков. Положительная динамика после 1-го курса отмечена у 24 (94%) пациентов, после 2-х курсов лечения угревая сыпь полностью исчезла у 17 (66%), удовлетворительный результат отмечен у 6 (23%), незначительное улучшение – у 3 (11%) пациентов.

Можно сделать предварительный вывод о том, что одним из этиологических составляющих УБ являются комплексы различных бактерий, вирусов и паразитов. Характер элементов сыпи в большей степени зависит от кокковой флоры, принимающей участие в патологическом процессе совместно с вирусами, паразитами и бактериями кишечной флорой. Лечение УБ энергоинформационным средством с индивидуально подобранными волновыми характеристиками этиологических нозодов и гомеопатических лекарств, по результатам проведенного пилотного исследования, представляется целесообразным, однако требуются дальнейшие исследования для определения сравнительной эффективности метода в разных группах больных.

#### Литература

1. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 4–6.
2. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные возможности терапии угревой болезни // Клиническая дерматология и венерология. 2006. №1. С. 82–85.
3. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин // Российский медицинский журнал. 2012. Т. 20. №22. С. 1153–1157.
4. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых гормонов в патогенезе акне // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2005. №5. С. 53–62.
5. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Методическое пособие для врачей. М., 2006. 40 с.
6. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Джобава Э.М., Рагимова З.Э. Андрогензависимая дерматопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции // Гинекология. 2006. №5. С. 11–13.
7. Синдром гиперандрогении в практике акушера–гинеколога, дерматолога, эндокринолога: руководство для врачей / Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Рагимова З.Ю. [и др.] М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 112 с.
8. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Concilium medicum. 2002. Т. 4, №5. С. 217.



9. Овсянников С.А., Цыганков Б.Д. Пограничная психиатрия и соматическая патология. Москва: Триада-фарм, 2001. 100 с.
10. Потекаев Н.Н., Горячкина М.В., Савенков В.В., Белоусова Т.А. Психосоматические аспекты угревой болезни у женщин // *Consilium medicum. Дерматология*. 2009. №3. С. 7–11.
11. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М., 2009. 352 с.
12. Чернуха Г.Е. Гиперандрогении и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста. Качество жизни. М.: Медицина. 2004. Т. 3. С. 17–20.
13. Koltun M. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris // *Contraception*. 2008. №77. P. 249–256.
14. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 µg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 µg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations / Lello S., Primavera G., Colonna L. [et al.] // *Gynecol Endocrin*. 2010. №24. P. 718–723.
15. Maloney M.J. Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen // *Obstet Gynec*. 2008. V. 112, №4. P. 159–173
16. Assessment of androgens in women with adult-onset acne / Seirafi H., Farnaghi F., Vasheghani-Farahani A. [et al.] // *Int. J. Dermatol*. 2007. V. 46. P. 1188–1191.

### References

1. Araviyskaya ER. Sovremennyy vzglyad na lechenie akne: sostoyanie problemy i novye vozmozhnosti. *Lechashchiy vrach*. 2003;4:4-6. Russian.
2. Belousova TA, Goryachkina MV. Sovremennye vozmozhnosti terapii ugrevoy bolezni. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2006;1:82-5. Russian.
3. Goryachkina MV, Belousova TA. Sovremennye predstavleniya o patogeneze, klinike i terapii akne u zhenshchin. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;20(22):1153-7. Russian.
4. Gunina NV, Masyukova SA, Pishchulin AA. Rol' polovoykh gormonov v patogeneze akne. *Experimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2005;5:53-62. Russian.
5. Dedov II, Andreeva EN, Pishchulin AA. Sindrom giperandrogenii u zhenshchin. *Metodicheskoe posobie dlya vrachey*. Moscow; 2006. Russian.
6. Dobrokhotova YE, Korsunskaya IM, Dzhobava EM, Ragimova ZE. Androgenzavisimaya dermopatiya kak proyavlenie sindroma giperandrogenii: metody korrektsii. *Ginekologiya*. 2006;5:11-3. Russian.
7. Dobrokhotova YE, Dzhobava EM, Ragimova ZY, et al. Sindrom giperandrogenii v praktike akusheraginekologa, dermatologa, endokrinologa: rukovodstvo dlya vrachey. M.: GEOTAR-Media, 2009. 112 s. Russian.
8. Masyukova SA, Akhtyamov SN. Akne: problema i reshenie. *Consilium medicum*. 2002;4(5):217. Russian.
9. Ovsyannikov SA, Tsygankov BD. Pogranichnaya psikiatriya i somaticheskaya patologiya. Moscow: Triada-farm; 2001. Russian.
10. Potekaev NN, Goryachkina MV, Savenkov VV, Belousova TA. Psichosomaticheskie aspekty ugrevoy bolezni u zhenshchin. *Consilium medicum. Dermatologiya*. 2009;3:7-11. Russian.
11. Samtsov AV. Akne i akneformnye dermatozy. Moscow; 2009. Russian.
12. Chernukha GE. Giperandrogenii i printsipy ikh terapii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Kachestvo zhizni*. Moscow: Meditsina. 2004;3:17–20. Russian.
13. Koltun M. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris. *Contraception*. 2008;77:249-56.
14. Lello S, Primavera G, Colonna L, et al. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 µg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 µg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrin*. 2010;24:718-23.
15. Maloneu MJ. Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. *Obstet Gynec*. 2008;112(4):159-73
16. Seirafi H, Farnaghi F, Vasheghani-Farahani A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int. J. Dermatol*. 2007;46:1188-91.

---

#### **Библиографическая ссылка:**

Бронфман С.А., Шерина Т.Ф., Иванова Л.П., Кудяева Л.М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №1. Публикация 8-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-3.pdf> (дата обращения: 15.03.2016). DOI: 10.12737/18599.

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ  
(обзор литературы)

В.Н. МОРОЗОВ, П.Г. ГЛАДКИХ, К.А. ХАДАРЦЕВА

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028

**Аннотация.** В обзоре освещены механизмы развития коагуляции потребления – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Отмечена фазность течения патологического процесса от гиперкоагуляции до гипокоагуляции.

Выделена первая фаза – депрессия противосвертывающих механизмов крови, потребления факторов противосвертывающей системы, вторая фаза – разнонаправленность гипер- и гипокоагуляции, потребление факторов свертывающей системы и третья фаза – активация фибринолиза. Подчеркнута важная роль саногенных механизмов в ограничении фазности коагулопатии потребления. В оценочные критерии введен коэффициент активности синтоксических программ адаптации. Представлены основные принципы регуляции системы свертывания синтоксинами и кататоксинами.

**Ключевые слова:** синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатия потребления, синтоксические и кататоксические программы адаптации, саногенез.

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (literature review)

V.N. MOROZOV, P.G. GLADKIKH, K.A. KHADARTSEVA

Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin str., Tula, Russia 300028

**Abstract.** The review describes the mechanisms of development of the coagulation of consumption as a syndrome of disseminated intravascular coagulation, as well as the phase of the pathological process from hypercoagulation to anticoagulation. The first phase is the depression of anticoagulant blood mechanisms, consumption factors of anticoagulation system, the second phase is a hyper and hypocoagulation, consumption of coagulation system, and the third phase is the activation of fibrinolysis. It was revealed the important role of sanogenic mechanisms to limit the phase character of consumption coagulopathy. As the evaluation criteria the authors introduced the activity coefficient of syntoxic adaptation programs. The basic principles for the regulation of coagulation by syntoxins and catatoxins were presented.

**Key words:** syndrome of disseminated intravascular coagulation, consumption coagulopathy, syntoxic and catatoxic adaptation programs, sanogenesis.

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови – это конечный этап свертывающих-антисвертывающих процессов коагулопатии потребления. Согласно принятому в литературе определению, сформулированному Hardaway (1966), ДВС представляет собой острую транзиторную коагуляцию крови по всему сосудистому руслу, которая может приводить к нарушениям микроциркуляции. Коагуляция не обязательно протекает с превращением фибриногена в фибрин, при этом происходит также агглютинация тромбоцитов и эритроцитов и склеивание лейкоцитов. В числе патологических процессов, могущих сопровождаться развитием ДВС-синдрома крови, выделяется, как лидирующий – травматический шок [10, 11, 15].*

Динамика развития коагулопатии потребления может быть представлена следующим образом:

1. Состояние шока (с первоочередным возбуждением симпатoadреналовой системы) вызывает общую активацию свертывающей системы крови и повышенную готовность к тромбообразованию. Существенную роль при этом играет массивная деструкция мягких тканей и костей, поскольку разрушение костей, как правило, сопровождается жировой эмболией, которая влечет за собой обильное поступление в кровь тканевых факторов свертывания.

2. При продолжающемся шоке происходит отложение тромботических (фибринозных) масс в зоне микроциркуляции и закупорка мелких сосудов.

3. В связи с этим развиваются нарушения кровоснабжения и некрозы клеток, в результате чего состояние шока становится необратимым. Особенно страдают легкие, нарушение функции которых является непосредственной причиной смерти больных в большинстве подобных случаев.

Для обозначения ДВС-синдрома предложены в качестве синонимов термины «тромбогеморрагический синдром», синдром «дефибринирования» и «коагулопатия потребления». Синоним коагулопатия потребления более полно отражает фазность протекающего патологического процесса. Нарушение гемо-

стаза проходит разные фазы – от *гиперкоагуляции* до более или менее глубокой *гипокоагуляции* (вплоть до несвертываемости крови). *Гиперкоагуляция* – обнаруживается уже при извлечении крови из вены: кровь немедленно свертывается в игле или пробирке с цитратом. В таких случаях из лаборатории поступает ответ, что исследовать свертывающую активность крови невозможно, поскольку присланная кровь свернулась. Для этого процесса характерно потребление факторов *противосвертывающей* системы крови, таких как *гепарин*, *антитромбин III*, *протеин С* с положительными паракоагуляционными тестами (этаноловым, протаминсульфатным и др.), повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов, что подтверждает *первую фазу коагулопатии потребления*.

Во *второй фазе* одни коагуляционные тесты выявляют *гиперкоагуляцию*, в другие – *гипокоагуляцию*. Разнонаправленность этих сдвигов, смущающая врачей при оценке коагулограммы, также типичный признак *второй фазы* коагулопатии потребления. Паракоагуляционные тесты остаются положительными, повышен уровень продуктов деградации *фибрина/фибриногена* в плазме. *Фибриноген*, а также проакцелерин и факторы входящие в состав протромбинового комплекса (протромбин, проконвертин и фактор Провер-Стюарта) – потребляются в процессе свертывания крови. При этом, естественно, удлиняется «протромбиновое время», то есть уменьшается протромбиновый индекс, одновременно возникает и тромбоцитопения. Однако, все эти клинико-лабораторные симптомы угнетения функции *системы свертывания* крови являющиеся в данной ситуации логическим следствием *активации* этой системы; концентрации факторов свертывания в циркулирующей крови падает вследствие их расходования, потребления на генерализованное по всему сосудистому руслу образования микротромбов.

Следовательно, *гипокоагуляция*, наблюдаемая у больных, находящихся в состоянии шока в связи с массивной травмой, – *следствие гиперкоагуляции*, вторичное проявление гиперфункции системы свертывания крови.

Поддержание целостности сосудистой стенки и жидкого состояния крови в сосудистом русле – одно из основных условий сохранения постоянства внутренней среды, нормального функционирования органов и систем организма человека, нарушение которого может привести к патологическим процессам с возможной гибелью организма. *Коагулопатия потребления* – нередкое явление, наблюдаемое более чем при 150 различных заболеваниях. При этом стимулируются процессы свертывания крови за счет возбуждения симпатической нервной системы с образованием агрегатов *тромбоцитов* и сгустков *фибрина* в сосудистом русле. *Коагулопатия потребления* часто наблюдается при акушерской патологии (эмболии околоплодными водами, тяжелых гестозах и др.), краш-синдроме, ожогах, отморожении, сепсисе, онкологических заболеваниях, септическом шоке, массивных гемотрансфузиях, инфекционных заболеваниях, коллагенозах, травматических хирургических операциях, выраженной кровопотере и др. [17, 18].

*Коагулопатия потребления* выявляется также при массовом разрушении форменных элементов циркулирующей крови, в частности при лейкозах, несовместимых гемотрансфузиях, резус-несовместимости матери и плода. Особенно часто *коагулопатия потребления* возникает во время родов при плотном прикреплении или предлежании плаценты, наличии мертвого плода, эмболии околоплодными водами, кесаревом сечении и др.

На начальных этапах *коагулопатия потребления* носит защитный характер, ибо микротромбообразование ограничивает очаг деструкции (воспаления) и препятствует, создает барьер распространению патогенной микрофлоры, бактериальных токсинов и продуктов деструкции тканей по организму.

При появлении в сосудистом русле *тромбина* от *фибриногена* отщепляются фибринопептиды А и В, обладающие антикоагулянтной активностью, образуется *фибриномономер*, вступающий в комплексы с *фибриногеном* и *фибронектином*, предупреждающим свертывание заблокированного *фибриногена*. Частичное растворение *фибриномомера* и легко растворимого *фибрина* приводит к образованию *продуктов деградации фибрина/фибриногена* (ПДФ), которые являются вторичными *антикоагулянтами* и соединениями, стимулирующими фибринолитическую активность крови. К этому присоединяется депрессия антиплазминовых механизмов, резко увеличивающих фибринолиз.

Однако чаще всего начальная блокада микроциркуляторного русла бывает чрезвычайно массивной и распространенной, захватывающей не только прилегающие к очагам воспаления и деструкции участки, но и довольно далеко расположенные от этих очагов здоровые ткани, что характерно для ожогов, отморожений, травм с массивным повреждением тканей, деструктивных заболеваний легких и других патологических состояний.

Развитию *коагулопатии потребления* способствует активация системы комплемента, приводящая к образованию мембраноатакующего комплекса с последующим разрушением тканей. Аналогичный эффект наблюдается при стимуляции клеточного иммунитета с вовлечением в ответную реакцию макрофагов, *НК*-лимфоцитов, цитотоксических лимфоцитов и эндотелиальных клеток. При этом, появляющиеся в первые часы после развития патологического процесса *провоспалительные цитокины* (*IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *фактор некроза опухолей* – *TNF $\alpha$* ) стимулируют образование *тканевого фактора* и других *прокоагулянтов* моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами, а также снижают синтез естественных *антикоагулянтов* и *простаглицлина*, что приводит на первоначальных этапах к усиленной агрегации тромбоцитов

и внутрисосудистому свертыванию крови. Эта реакция усиливается в результате всасывания продуктов распада тканей в общую циркуляцию.

В патогенезе большинства видов *коагулопатии потребления* (ДВС-синдрома) – основную роль играет *диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови*, обусловленное гипертромбинемией, циркуляцией в крови так называемого растворимого *фибрин* или *растворимых фибрин-мономерных комплексов* (РФМК), истощением естественных *антикоагулянтов*, *протеина С*, *антитромбина III*, тромбомодулина, ингибитора внешнего пути свертывания крови, а резкое снижение концентрации антиплазминов с блокадой микроциркуляции в шок-органах или органах-мишенях ведет к их дисфункциям и дистрофическим изменениям.

В патогенезе острой *коагулопатии потребления* выделяют фазу *гиперкоагуляции*, которая, если во время не купируется внутрисосудистое свертывание крови, сменяется *фазой коагулопатии потребления* с явлениями *гипокоагуляции*.

В развитии *коагулопатии потребления* в результате депрессии свертывающей и противосвертывающей систем крови происходит не только агрегация тромбоцитов и их потребление, а также многих факторов свертывания крови, в том числе и *фибриногена*, с депрессией антиплазминовых механизмов, в результате чего развивается выраженная *гипокоагуляция*. Кровотечения, в первую очередь, возникают из поврежденных сосудов, травмированных тканей и пораженных патологическим процессом органов. Если такие локальные кровотечения не ликвидируются, то развивается распространенный геморрагический синдром, характеризующийся синяками, кровоподтеками и гематомами на коже, в подкожной и забрюшинной клетчатке; носовыми, желудочно-кишечными, легочными и почечными кровотечениями, кровоизлияниями в различные органы, диффузным пропотеванием крови в плевральную и брюшную полость. Обильные и длительно продолжающиеся кровотечения приводят к развитию анемии, а в тяжелых случаях – к геморрагическому шоку [16, 21, 25].

Патогенез кровоточивости при *коагулопатии потребления* чрезвычайно сложен, но ведущим в активации *фибринолиза* является депрессия антиплазминовых механизмов, и связан не только с развитием выраженной *гипокоагуляции*, но и «*протеолитическим взрывом*». Установлено, что при остром ДВС-синдроме концентрация в крови *трипсина* возрастает во много раз (с резким снижением концентрации  $\alpha_2$ -антиплазмина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина), что приводит к протеолизу не только факторов свертывания крови, но и белков сосудистой стенки, в результате чего последняя становится «дырчатой». Этому также способствует резкое падение числа тромбоцитов.

Система *гемостаза*, как и другие биологические системы, обеспечивающие *гомеостаз*, обладает высокой устойчивостью и надежностью при различных изменениях внешней и внутренней среды организма, не только успешно адаптируясь ко многим физиологическим и патологическим воздействиям, но и в широких пределах корригируя нарушение жизнедеятельности организма (поддерживая целостность и замкнутость сосудистой системы, ее объем, жидкое состояние и другие свойства циркулирующей крови).

При действии на организм различного рода факторов, активирующих систему *гемостаза* и повышающих коагулирующие возможности плазмы, адгезию и агрегацию тромбоцитов, возникающие сдвиги обычно бывают скоротечны с быстрым возвратом к исходному состоянию. При действии экстремальных раздражителей на организм внутрисосудистая активация системы *гемостаза* может приводить не только к образованию гемостатического *тромба* у места повреждения стенки сосуда, но и к ДВС крови и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, которое является наиболее частым нарушением *гемокоагуляции* в хирургической патологии. В противоположность тромбозу, где происходит локализованное активирование гемокоагуляционных механизмов, при ДВС-синдроме отмечается массивное поступление в циркуляцию тромбопластических веществ, высвобождаемых при ожогах, отморожениях, краш-синдроме, что сопровождается активацией свертывающих механизмов крови, зависящей от силы патогенного агента и реактивности центральной нервной системы. Запуск механизма, ведущего к ДВС-синдрому, осуществляется тканевыми факторами, тромбоцитарным фактором 3, фосфолипидами из эритроцитов, активированными моноцитами, способными секретировать протромбиназу, превращающую *протромбин* в *тромбин*, поступающих в кровяной ток из поврежденных тканей и клеток крови. При этом неизбежно происходит активация внешней и внутренней систем свертывания крови и усиленный тромбиногенез.

Большое значение имеет также повреждение эндотелия при проникновении в кровь эндотоксинов грамотрицательных бактерий, стрептококков и стафилококков. Обнажающиеся субэндотелиальные структуры активируют тромбоциты и внутреннюю систему свертывания крови через фактор Хагеманна, который в свою очередь, активирует калликреин-кининовую систему, фибринолиз и систему комплемента. Способствует запуску *коагулопатии потребления* и блокада системы мононуклеарных фагоцитов и незернистых лейкоцитов, которые в норме фагоцитируют РФМК и некоторые активные факторы свертывания крови.

Если *саногенные механизмы* не способны нейтрализовать активные факторы свертывания крови при быстром поступлении в кровяной ток *тромбопластина* и *тромбина*, то процесс будет усугубляться и переходить в стадию потребления факторов антисвертывающей системы (коагулопатию потребления).

Если антикоагуляционный потенциал крови нормальный и не нарушены процессы регуляции, то дальнейшее потребление факторов *антисвертывания* прекращается. Изменение же реактивности центральной нервной системы или массивность патологического процесса усугубляет потребление не только факторов антисвертывающей системы крови, но и факторов свертывающей системы крови, сопровождаясь массивной тромбинемией. Возникающая при этом *гипокоагуляция* и тромбиногенез приводит к необратимой агрегации тромбоцитов, активации потребления факторов свертывания крови, а образующиеся микросгустки повреждают эндотелий. Повреждение эндотелия с отложением фибрина и тромбоцитарных агрегатов с нарушением микроциркуляции подтверждается патологоанатомически. Дальнейшее повреждение сосудистой стенки осуществляется через активацию протеолиза. Образующиеся в большом количестве молекулы *тромбина*, помимо превращения *фибриногена* в *фибрин*, угнетаются также *тромбомодулином*, который активирует *протеин С*, обеспечивающий в свою очередь инактивацию факторов Va и VIIIa. Кроме того *тромбин* освобождает *активатор плазминогена* из эндотелия сосудов. Активируется хемотаксис с агрегацией тромбоцитов, при участии факторов I, II, V, VIII, XIII и др., протеина С с образованием РФМК и ПДФ, обладающих антиполимеризационным действием, обеспечивающим вероятность полной несвертываемости крови с развитием геморрагического синдрома.

Следовательно, в патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле *тромбина* с последующим угнетением (депрессией) антисвертывающего и антиплазминового потенциалов. Появление *тромбина* в циркуляции – необходимое условие для трансформации *фибриногена* в *фибрин* с возникновением необратимой агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Для травматической болезни главным, если не основным, инициатором ДВС-синдрома является *тканевой тромбопластин*, который освобождается в большом количестве, особенно при ожогах, отморожениях, краш-синдроме. В комплексе с фактором VII он активирует фактор X как по внешнему, так и по внутреннему механизмам, непосредственно через фактор Кристмаса. *Тканевой тромбопластин* поступает из травмированных тканей, а также тканей, подвергшихся вторичной альтерации. При участии активированных тромбоцитов он может образовываться и выделяться поврежденным эндотелием сосудов, особенно при гнойном процессе, в частности при разлитом перитоните. Из клеток крови, как известно моноциты способны при активации вырабатывать полный *тканевой тромбопластин*, который играет важную роль в патогенезе ДВС-синдрома. Удаление из кровотока мононуклеаров предупреждает развитие ДВС-синдрома или его резко ослабляет [22].

Агрегация тромбоцитов и их вовлечение в процесс тромбообразования – также обязательный компонент патогенеза ДВС-синдрома. На это указывает обнаружение большого количества активированных форм и агрегатов тромбоцитов в периферической крови, а также сосудах микроциркуляции, повышенное содержание продуктов дегрануляции этих клеток (*серотонина, антигепаринового фактора, β-тромбоглобулина*), и возникающая при этом тромбоцитопения потребления. Эритроциты при ДВС-синдроме подвергаются фрагментации, вследствие чего их жизнь укорачивается и возникает внутрисосудистый *гемолиз*.

Патогенетическое значение *гемолиза* велико, так как он сам по себе активирует свертывание крови, в результате возрастает концентрация АДФ, что в свою очередь увеличивает процессы адгезии и агрегации, усиливая ДВС-синдром. Постепенно происходит снижение концентрации *гепарина* и *анти-тромбина III*, а также *фибронектина*, идущее на инактивацию активных ферментов крови. Согласно общепринятой в настоящее время точке зрения ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистым свертыванием крови, ведущим к блокаде рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток *микроциркуляции* в таких органах, как печень, почки, легкие, надпочечники и др., с развитием глубокой дистрофии последних. В результате оставшаяся кровь частично или полностью теряет способность свертываться, в ней снижается концентрация факторов I, II, V, VIII, XIII, тромбоцитов, активируется фибринолиз и накапливаются продукты протеолиза, оказывающие дополнительное антикоагулянтное, токсическое и повреждающее стенку сосудов действием. При этом в конечной фазе может возникнуть неконтролируемый геморрагический синдром, вытекающая кровь образует мелкие неполноценные сгустки, и кровь практически не свертывается.

В развитии данного синдрома принято условно различать *гиперкоагуляцию, гипокоагуляцию, активацию фибринолиза и стадию исхода*.

Под термином ДВС-синдром понимается компонент патологического процесса, и в частности травматического, который сопровождает развитие основного заболевания. Каждому функциональному состоянию соответствует и определенное агрегатное состояние крови. В зависимости от фазы заболевания меняются процессы *гемостаза*, в частности агрегатное состояние крови, находящееся под постоянным контролем со стороны нейрогуморальной регуляции. В зоне травматического воздействия резко преобладают процессы *коагуляции* и развивается воспалительная реакция с деструкцией тканей. Физиологический смысл данного явления состоит в удалении повреждающего агента и отторжении нежизнеспособных тканей. Однако интенсивность воспалительной реакции определяется программой воспаления и зависит от реактивности ЦНС, что проявляется или торможением некротических процессов или оттор-

жением всех тканей, подверженных травме. Основная причина воспалительной деструкции – это тканевая гипоксия, которая обусловлена гиперкатехоламинемией, нарушением реологических свойств крови, образованием тромбоцитарных и плазматических тромбов в микрососудах, а также активацией метаболических процессов под влиянием катехоламинов, резко увеличивающих потребность в кислороде. Но эта потребность из-за спазма и тромбоза сосудов ткани не обеспечивается энергетическим и пластическим материалом. Состояние крови в начальном периоде воспалительной реакции соответствует претромботическому состоянию и связано с повышением активности факторов *свертывания* крови и увеличением концентрации *противосвертывающих* веществ [1, 2].

При продолжающемся травматическом воздействии на фоне повышенной реактивности ЦНС процессы *гиперкоагуляции* резко возрастают и наступает фаза ДВС-синдрома, обусловленная *депрессией противосвертывающих механизмов*. Ее появление является тем объективным симптомом, который характеризует I фазу коагулопатии потребления.

Образующиеся активные факторы свертывания крови блокируются *антитромбином III*, *гепарином*, *протеином С* и *фибринектином*. Увеличивающаяся концентрация *антиплазминов*, особенно,  $\alpha_2$ -*антиплазмина*,  $\alpha_2$ -*макроглобулина*,  $\alpha_1$ -*антитрипсина* способствует защите *фибриногена* и *фибрин* от действия *плазмина*. По нашим данным концентрация *антиплазминов* в эту фазу *коагулопатии потребления* возрастает на 150–200%. При более сильных повреждениях изменения в системе коагуляции не заканчиваются, а продолжающий поступать в циркуляцию *тромбопластин* способствует потреблению таких факторов свертывания крови, как *фибриноген*, *факторы V, VIII, XIII*. Происходит развитие *второй фазы* коагулопатии потребления. Так, например, при нанесении сильной и обширной криотравмы концентрация *фибриногена* через 4 часа снижалась с  $10,0 \pm 0,3$  мкмоль/л до  $4,8 \pm 0,4$  мкмоль/л, концентрация тромбоцитов снижалась с  $450,0 \pm 18,6 \times 10^9$ /л до  $200,0 \pm 20,1 \times 10^9$ /л, в то время как время рекальцификации возросла с  $43,0 \pm 2,2$  с до  $66,0 \pm 4,1$  с. Одновременно отмечается и потребление факторов *противосвертывающей* системы крови. Концентрация *гепарина* снизилась с  $0,5 \pm 0,01$  Е/мл до  $0,21 \pm 0,02$  Е/мл и *антитромбина* с  $90,0 \pm 1,5\%$  до  $62,0 \pm 2,11\%$ . Снижение концентрации факторов свертывания крови с одновременной *депрессией противосвертывающих механизмов* крови и увеличением концентрации *антиплазминов* характеризуют II фазу коагулопатии потребления. При снижении факторов коагуляции до критических величин отмечается резкое удлинение времени кровотечения, но активность фибринолиза снижена за счет повышения концентрации *антиплазминов*. Концентрация  $\alpha_2$ -*макроглобулина* повышается с  $3,8 \pm 0,11$  мкмоль/л до  $4,5 \pm 0,48$  мкмоль/л, а  $\alpha_1$ -*антитрипсина* с  $36,8 \pm 1,64$  мкмоль/л до  $48,0 \pm 2,72$  мкмоль/л, и  $\alpha_2$ -*антиплазмина* с  $93,5 \pm 3,17\%$  до  $98,2 \pm 2,87\%$ . Дальнейшее утяжеление процесса, переходящего практически в шоковую реакцию, сопровождается и активным потреблением *антиплазминов*, которые с одной стороны идут на нейтрализацию различных протеаз, активно образующихся в зоне повреждения, а с другой – на инактивацию *плазмина*, *тромбина*, *фактора Ха*. Концентрация  $\alpha_2$ -*макроглобулина* в этой фазе снижалась у животных до  $0,76 \pm 0,05$  мкмоль/л,  $\alpha_1$ -*антитрипсина* до  $4,8 \pm 0,32$  мкмоль/л,  $\alpha_2$ -*антиплазмина* до  $28,7 \pm 1,36\%$ . Это уже III фаза коагулопатии потребления или ДВС-синдром, последним рубежом реакции, направленный на активацию *фибринолиза*, за счет блокады *антиплазминов*, способствует улучшению реологических свойств крови. Снижение концентрации *антиплазминов* до 60–80% от исходной величины способствует растормаживанию *фибринолиза* и характеризует начало III фазы ДВС-синдрома [19].

Кровоточивость с этого момента резко усиливается, появляется большое количество ПДФ/Ф. Вследствие активации *фибринолиза* и продолжающегося образования *тромбина*, в крови начинают накапливаться РФМК (по нашим данным их концентрация возрастает у животных с сильным и обширным отморожением на 250–300% от исходной величины), *фибринопептиды А* и *В*, и их комплексы между собой и *фибриногеном*, а также продукты ПДФ, которые хорошо выявляются эталонным, протамин-сульфатным и стафилококковым тестами. Но рассматривать влияние ПДФ на *фибринолиз* изолированно от действия на другие системы нельзя.

При активации *свертывающей* системы крови параллельно с образованием и появлением в кровотоке *тромбина* и *плазмина*, через *фактор Хагемана* активизируется и каллекреин-кининовая система, *плазмин* также активизирует и систему комплемента. Активное включение всех гемостатических механизмов сопровождается и одновременным функционированием процессов в системе комплемента, калликреин-кининовой системы, с повреждением мембран клеток под действием литического мембраноатакующего комплекса *C5–C9*.

Функциональная активность организма может оцениваться по коэффициенту депрессии *кататоксических программ адаптации*, точнее – *активности синтоксических программ адаптации* (КАСПА) [14, 24].

Общепринятыми методами определялись факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови. Содержание катехоламинов и серотонина в крови измерялось флюориметрическим методом. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител с  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$  и вычислением иммунорегуляторного индекса  $CD4^+/CD8^+$ . Состояние иммунной резистентности определяли по %

фагоцитоза, количеству активных фагоцитов, НСТ и ЛКБ-тестам и по активности комплемента. Концентрацию иммуноглобулинов класса *G*, *A*, и *M* в сыворотке крови определялись турбидиметрическим методом.

Биохимические показатели измерялись на анализаторе *FP-901* фирмы «*Labsystems*» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «*Boehringer Mannheim*» (Германия) и фирмы «*Diasys*», а также стандартными наборами реактивов фирмы «*Lahema*» (Чехия). Кровь для исследований забиралась из локтевой вены в количестве 9 мл и смешивалась с 1,0 мл 3,8% лимоннокислого натрия, центрифугировали при 1500 об/мин 10 минут [13].

В III фазе ДВС-синдрома наступает системная активация протеолиза, фибринолиза с одновременной активацией кининовой, системы комплемента и лейкотриенов. Накапливающиеся в циркулирующей крови продукты протеолиза: *фибрина*, *фибриногена*, *факторов свертывания*, комплемента, обладающие антикоагулянтными и антиагрегационными свойствами, совместно с катехоламинами и другими биологическими и токсическими веществами приводят к парезу сосудов с повреждением их стенок. Повреждение тканей активными протеазами способствует еще большему выходу тромбопластина в циркуляцию, что усугубляет *коагулопатию потребления*, с одновременным потреблением и антиплазминов. Мы предложили способ диагностики *степеней коагулопатии* потребления, отражающие общее функциональное состояние организма. В плазме крови определяли содержание свертывающих и противосвертывающих факторов, в частности, *антитромбина III* и *α<sub>2</sub>-макроглобулина*, концентрации *фибриногена* и растворимого *фибрина*, диагностируя степень тяжести коагулопатии потребления, при этом дополнительно определяли содержание антиоксидантных факторов, системы биологически активных аминов и иммунной системы и диагностировали степень тяжести *коагулопатии потребления* по КАСПА, определяемую по следующей зависимости:

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{\text{ат-III}} + A_{\text{аоа}} + C_{\text{ax}} + C_{\text{сD8}} + C_{\text{фг}}}{C_{\alpha_2\text{-MГ}} + C_{\text{Мда}} + C_{\text{ад}} + C_{\text{сD4}} + C_{\text{рф}}}$$

где  $A_{\text{ат-III}}$  – относительная активность антитромбина III %;  $A_{\text{аоа}}$  – относительная общая антиокислительная активность плазмы %;  $C_{\text{ax}}$  – относительная концентрация ацетилхолина в крови, нмоль/л;  $C_{\text{сD8}}$  – относительная концентрация Т-супрессоров;  $C_{\text{фг}}$  – относительная концентрация в крови фибриногена мкмоль/л;  $C_{\alpha_2\text{-MГ}}$  – относительная концентрация α<sub>2</sub>-макроглобулина, мкмоль/л;  $C_{\text{Мда}}$  – относительная концентрация малонового диальдегида в плазме, мкмоль/л;  $C_{\text{ад}}$  – относительная концентрация адреналина в крови, нмоль/л;  $C_{\text{сD4}}$  – относительная концентрация Т-хелперов;  $C_{\text{рф}}$  – относительная концентрация растворимого фибрина в плазме крови, мкмоль/л.

Данный коэффициент объективно отражает *степень активности синтоксических программ адаптации* и соответственно, реципрочно, депрессии кататоксических программ. У здоровых людей КАСПА составляет в среднем 0,95-1,05 [6, 28].

Концентрация или активность используемых для расчета величин выражена в % от значения контрольных величин. В качестве контроля служили данные, полученные у 20 здоровых мужчин и женщин в возрасте 20-25 лет. Данный коэффициент отражает степень активности стадий коагулопатии потребления и проявляется в характерной симптоматике. В таблице приводится состояние гемостаза при нанесении травмы разной силы.

Данная схема фаз коагулопатии потребления весьма условна, но сделана попытка выделить в каждой фазе качественный сдвиг в системе *гемостаза*.

Так, *I фаза коагулопатии потребления* характеризуется депрессией противосвертывающих механизмов крови (снижение концентрации *гепарина*, *антитромбина III*, снижение активности *плазмина*), зависящей с одной стороны от изменения реактивности ЦНС, а с другой, от потребления факторов противосвертывающей системы в процессе тромбиногенеза. *II фаза коагулопатии потребления* характеризуется наряду с депрессией противосвертывающих механизмов крови, потреблением факторов свертывающей системы крови, при этом резко снижается концентрация *фибриногена*, проакцелерина, антигемофильного глобулина, фибринстабилизирующего фактора, *протеина С* и *фибронектина*, концентрация же антиплазминов (*α<sub>2</sub>-антиплазмина*, *α<sub>2</sub>-макроглобулина*, *α<sub>1</sub>-антитрипсина*) резко возрастает, что сдерживает активацию фибринолиза и, наконец, *III фаза коагулопатии потребления* (ДВС-синдрома) характеризуется новым качественным отличием – активацией *фибринолиза*, зависящей от депрессии антиплазминовых механизмов и появления в большом количестве РФМК и ПДФ.

Следовательно, *коагулопатия потребления* представляет собой компонент практически всех травматических и экстремальных состояний. Диагностика расстройств *свертывающей* и *противосвертывающей* систем крови в этих случаях является важной и оправданной не только для целенаправленной терапии, но и для оценки тяжести и прогноза основного патологического процесса [20, 23].

**Фазность коагулопатии потребления**

<p><b>1 фаза коагуляции потребления.</b> Действие сильных травматических воздействий приводящих к претромботическому состоянию за счет потребления факторов антисвертывающей системы крови</p>	<p><b>Гиперкоагуляция.</b> Локализованное тромбообразование с увеличением концентрации тромбоцитов, активности факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII. Время рекальцификации, тромбиновое и протромбиновое время укорачиваются. Концентрация <b>фибриногена</b> в норме или слегка повышена. Потребление факторов антисвертывающей системы крови: понижено количество <i>гепарина, антитромбина III и протейна С. Плазминоген</i> в норме, концентрация <i>антиплазминов</i> не изменена. <b>КАСПА – 0,82±0,02</b></p>
<p><b>2 фаза коагулопатии потребления</b> или фаза потребления свертывающих факторов крови</p>	<p><b>Гипокоагуляция.</b> Активное тромбообразование с уменьшением количества тромбоцитов, с повышением их адгезивности и агрегации. Время рекальцификации укорочено, активность факторов II, V, VIII, IX, понижена, а факторов VII, X, XI, XII и XIII повышена. Концентрация фибриногена снижена. Концентрация <i>гепарина, антитромбина III, плазмина, протейна С</i> снижена. Концентрация <i>антиплазминов</i> увеличена. <b>КАСПА – 0,57 ±0,01</b></p>
<p><b>3 фаза коагулопатии потребления (ДВС-синдрома),</b> или фаза потребления антиплазминов</p>	<p><b>Гипокоагуляция.</b> Резко снижена концентрация тромбоцитов. Концентрация факторов I, V, VIII, XIII, <i>фибринектина, протейна С</i> резко снижены. <i>Время рекальцификации</i> удлинено, появляются большие количества РФМК, ПДФ. Резко положительная этаноловая, протамин-сульфатная пробы, резко снижена концентрация <i>гепарина, антитромбина III</i>, активирован <i>фибринолиз</i> за счет резкого снижения концентрации антиплазминов (<i>α<sub>2</sub>-анти-плазмин, α<sub>2</sub>-макроглобулин, α<sub>1</sub>-антитрипсин</i>). Увеличена активность фактора 4 тромбоцитов, тромбиновое время удлинено. Отмечается фрагментация эритроцитов <b>КАСПА – 0,28±0,02</b></p>
<p><b>4 фаза коагуляции потребления (ДВС-синдрома).</b> Восстановление регуляторных механизмов или фаза исхода</p>	<p>Выздоровление, или, при неблагоприятном течении процесса, – смерть</p>

Лечение *коагулопатии потребления* представляет большие трудности, и в первую очередь борьба должна вестись с основным патологическим процессом, вызывающим и усугубляющим данный синдром. Прежде всего, терапия должна быть направлена на лечение гнойно-септических процессов, довольно часто лежащих в основе коагулопатии потребления. Основанием для такой терапии служат данные о связи *коагулопатии потребления* с инфекцией, акушерской патологией, деструктивно-воспалительными процессами в легких, брюшной полости, мочевыводящих путях и др. Обычно используются антибиотики широкого спектра действия, к которым добавляются большие дозы антипротеаз, например, контрикала по 50000-200000 Ед в сутки, что блокирует вторичные альтерационные процессы и защищает *фибриноген* от дальнейшего разрушения активированными факторами *гемостаза*. Для борьбы с шоком, который сопутствует ДВС-синдрому необходимо использовать внутривенное введение солевых растворов, струйно-капельные трансфузии нативной или лучше свежемороженой плазмы, содержащей *антитромбин III, α<sub>2</sub>-макроглобулин* и *α<sub>1</sub>-антитрипсин*, реополиглокин (до 500 мл в сутки), глюкокортикоиды (преднизолон до 80 мг в сутки), *фитоекдистероиды*. К плазме необходимо добавлять по 5000 Ед гепарина и α-адреноблокаторы. Таким образом, для ликвидации ДВС-синдрома терапия должна быть направлена, прежде всего, на активацию *противосвертывающих* и *антиплазминовых* механизмов (введение *гепарина, антитромбина III, антипротеаз, α<sub>2</sub>-макроглобулина, α<sub>1</sub>-антитрипсина*, контрикала и др.). Также необходимо изменять реактивность ЦНС с целью снятия повышенной активности адренергических структур мозга введением адреноблокаторов и адренолитиков, таких как рауседил, бутироксан, пирроксан, дибенамин, мажептил, фентоламин [5]. Введение этих фармакологических препаратов способствует включению *синтоксических программ адаптации*, которые направлены на сопереживание с повреждающим фактором, и, соответственно, повышают устойчивость организма к действию повреждающих факторов. Обобщение собственных исследований и литературных данных позволило создать схему эффекторных влияний гипоталамуса на систему *гемостаза*. При повышении концентрации тромбина в циркулирующей крови, когда первая противосвертывающая система в лице *тромбомодулина-протейна С* не способна полностью нейтрализовать его, возбуждаются тромбинорецепторы сосудистой стенки,



посылающие информацию в гипоталамические структуры. Возбуждение холинореактивных структур сопровождается возбуждением передних ядер гипоталамуса, а далее информация поступает в обоюдное ядро продолговатого мозга с возбуждением блуждающего нерва. Последний способствует выбросу из органов и тканей (сосуды, печень и др.) *гепарина* и *антитромбина III*, которые связывают активные факторы свертывания, ингибируя их, образуя с ними комплексы, обладающие антифибринолитической активностью, что приводит к лизису растворимого *фибрина*. Одновременно выделяется и сосудистый *активатор плазминогена* с уменьшением выделения *антиплазминов* ( $\alpha_2$ -*антиплазмина*,  $\alpha_2$ -*макроглобулина* и  $\alpha_1$ -*антитрипсина*). Эта естественная защитная реакция организма осуществляется системой противосвертывания, обеспечивающей выделение *гепарина*, *антитромбина III* и *активатора плазминогена* с использованием белков свертывающей системы крови в качестве субстрата для образования естественных антикоагулянтов, лизирующих растворимый и нерастворимый *фибрин*. Подобный механизм предупреждает тромбоз при эндогенной провокации тромбином. При повышении концентрации *плазмина* в циркулирующей крови, возбуждаются плазминовые рецепторы сосудистой стенки, информация от которых поступает в гипоталамус и далее, через его заднюю группу ядер, в боковые рога спинного мозга. Возбуждение последних сопровождается активацией симпатoadренальной системы, в результате чего в кровоток выделяются факторы свертывающей системы крови и *антиплазмины*, которые улучшают агрегатное состояние крови и одновременно блокируют начавшийся *фибринолиз*. Этому способствует и одновременное введение *фитоэджидстероидов* [3, 4].

Активация свертывающих механизмов крови неизбежно по системе обратной связи будет сопровождаться повышением активности *антисвертывающего звена системы гемостаза*. При наличии в циркулирующей крови естественных антикоагулянтов, кровь поддерживается в жидком состоянии, что обеспечивается сохранением целостности эндотелия сосудов, а также реактивности *противосвертывающих механизмов* крови, имеющих нейрогуморальную природу. Существует группа веществ, на фоне введения которых действие сильных стрессоров (холод, травма и др.) не приводит к повреждениям, характерным для данной патологии. Не отмечается при этом классических симптомов стресса. В указанную группу входят: *фертильные факторы* и плацентарные белки:  $\alpha_2$ -*микροглобулин фертильности* (АМГФ), *трофобластический- $\beta_1$ -гликопротеид* (ТБГ), *плацентарный лактоген человека* (ПЛЧ), и др., *фитоэджидстероиды*, сперма, спиртовые экстракты из различных насекомых (восковая моль, колорадский жук, личинки домашней мухи и др.). Аналогичные свойства проявили фармакологические препараты, блокирующие адренореактивные структуры гипоталамуса – пирроксан, бутироксан и др. Блокада адренореактивных структур реципрокно приводит к активации холинореактивных структур гипоталамуса.

Возбуждение холинореактивных структур гипоталамуса под влиянием указанных выше веществ запускает целый каскад определенных вегетативных реакций, проявляющихся активацией антиоксидантных, антисвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии (вероятно еще и другими механизмами), что препятствует классическим проявлениям стресса, названные нами *синтоксическими программами адаптации*. В результате исследований установлено, что важным фактором в осуществлении адаптивных реакций принадлежит *вентромедиальному ядру гипоталамуса*. Выявлена обратная зависимость между активностью *вентромедиального ядра гипоталамуса* и включением *синтоксических программ адаптации*. Чем выше стимуляция *вентромедиального ядра гипоталамуса*, тем менее активны проявления *синтоксических механизмов адаптации*. Напротив, снижение активности указанной структуры мозга (за счет фармакологической блокады, разрушения или незрелости) приводит к резкой активации *синтоксических адаптивных программ*. Этим обстоятельством видимо и объясняется устойчивость новорожденных животных к действию криотемператур, которое не приводит к развитию отморожения. Отморожение происходит на 8-14 день после рождения, когда созревает *вентромедиальное ядро гипоталамуса*. Эти явления невозможно объяснить с позиции теории стресса.

*Синтоксины* и *кататоксины* являются веществами, находящимися в организме животных и растений, действие которых направлено на поддержание *гомеостаза* или *энантиостаза*. Недостаточное выделение эндогенных *синтоксенов* в организме животных (АМГФ, ТБГ и др.) сопровождается соответствующими патологическими процессами: развитием плацентарной недостаточности, удалением криоповрежденных тканей при отморожении при доминировании *кататоксических программ адаптации* над *синтоксическими*, а введение *синтоксенов* приводит к нормализации патологического процесса. Женщинам с невынашиванием беременности и явлениями плацентарной дисфункции в комплексное лечение были включены естественные экзогенные *синтоксены*, выделенные из растений (*фитоэджидстероиды*). Их использование позволило у 2000 женщин сохранить беременность и родить нормального ребенка.

Экспериментальные исследования показали, что введение *синтоксенов* сопровождается активацией *синтоксических программ адаптации* (активация антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии), а введение *кататоксенов* приводит к активации *кататоксических программ адаптации* (депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуноактивации). Исторически сложившиеся в процессе филогенеза взаимоотношения растительного и животного мира предполагали поступление по пищевым цепям широкого спектра

соединений для обеспечения пластических, энергетических, регуляторных процессов в организме человека и животных. Современный ритм жизни, техногенное напряжение и эмоциональные перегрузки предъявляют повышенные требования к организму. Острую актуальность приобретает поиск средств для укрепления устойчивости организма. К таким веществам относятся метаболиты растений и насекомых, которые наряду с синтезом белков, жиров и углеводов, обеспечивают образование множества полициклических биомолекул, ограниченно представленных в организме человека, в частности *зоо- и фитозкдистероидов*. Они не служат пластическим, энергетическим материалом, но выполняют *информационно-регуляторную функцию*. Поступая в организм человека, они пополняют дефицит собственных (эндогенных) *синтоксических* регуляторов, тем самым нивелируя метаболическую «некомпетентность» организма и неспособность к эндогенному синтезу аналогичных структур. Использование в пищу рафинированных продуктов привело к потере большого спектра биологически активных веществ. Не только общеизвестные микронутриенты – витамины, потребность в которых бесспорна, но и различные полициклические соединения, типа *фитозкдистероидов*, выполняют уникальную функцию, включая *синтоксические адаптивные программы*, тем самым позволяя организму человека сопереживать с различного рода раздражителями и тем самым интегрировать человека в окружающую природу [7-9, 27].

Общеизвестно, что техногенное преобразование жизненного пространства, смещение вектора от физического поведенческого комплекса к интеллектуальному, делает неотвратимым контакт организма с множеством агрессивных химических и физических факторов. Опыт новых взаимоотношений приобретает через распространение синдрома хронической усталости, универсального преморбидного, хронизации известных нозологических форм и появлению новых, снижению качества жизни и ее продолжительности. Отсюда приобретает актуальность поиск средств укрепления устойчивости организма, повышения ресурса жизни. Адаптивные механизмы (*синтоксические* и *кататоксические*) тесно связаны с функцией мозга. Как основные факторы прогрессивного эволюционного развития, они включаются в зависимости от силы раздражителя и реактивности центральной нервной системы. Включение *кататоксических программ адаптации*, наблюдаемое при действии стресса большой интенсивности, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*. Это приводит к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами через усиленный распад жиров и белков (гликолиз и глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных, противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Организм готовится к активному противодействию стрессорным агентам и, при превышении их силы в определенных пределах, может привести к гибели организм. Вот почему одновременно с активацией *кататоксических программ* запускаются и *синтоксические программы адаптации*, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. Возникает парадокс – вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет. Активность *кататоксических программ адаптации* начинает сдерживаться, так как усиление депрессии антиоксидантных и противосвертывающих механизмов с явлениями иммуноактивации может привести к снижению физиологической устойчивости с разрушением мембранных структур, массивным тромбиногенезом и развитием *коагулопатии потребления*. Это сдерживание осуществляется включением *синтоксических программ адаптации*, которые запускаются активацией холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови *синтоксиков*, активно вырабатываемых в репродуктивных органах –  $\alpha 2$ -*микро-глобулин фертильности* (АМГФ) и др., так называемые *фертильные факторы*. Данная группа биологически активных веществ изучена нами при протекании нормального и патологического репродуктивного цикла, ведения родов без развития *коагулопатии потребления* [26].

Установлен факт влияния депрессии антиплазминовых механизмов на развитие III фазы *коагулопатии потребления* или ДВС-синдрома. Установлено действие естественных *синтоксиков* животного и растительного происхождения на холинергические гипоталамические структуры, которые запускают *синтоксические программы адаптации*, сопровождающиеся активацией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с явлениями иммуносупрессии, приводящих к поддержанию гомеостатических параметров и сопереживанию с действующим раздражителем. Установлено также влияние естественных *кататоксинов* на гипоталамические структуры, которые запускают *кататоксические программы адаптации*, сопровождающиеся депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови с активацией иммуногенеза, направленные на поддержание энантиостаза [12].

Практически значимо открытие фазовой структуры ответа организма и реакции крови на действие различного рода раздражителей. Поиск и открытие новых препаратов обладающих свойствами *синтоксиков*, позволяет справиться с патологическим процессом. Например, *коагулопатии потребления*, включение *синтоксических программ адаптации* естественными *синтоксинами* позволяет мирно сосуществовать организму с раздражителем, повышая концентрацию антиплазминов и факторов свертывания и противосвертывания крови, а при воспалительных процессах введение кататоксинов приводит к быстрому очищению раны, за счет удаления поврежденных тканей и т.д. Введение внутривенно теплой крови добавляет организму антисвертывающие факторы (антитромбин III и гепарин, которые усиливают друг

друга), а дача фитостероидов позволяет печени и эндотелиоцитам быстрее синтезировать факторы свертывания крови и антиплазмины.

### Литература

1. Беляева Е.А., Хадарцева К.А., Паньшина М.В., Митюшкина О.А. Физиологическое значение различных колебаний и ритмов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2015. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf> (дата обращения: 20.03.2015).
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. РД: Изд-во Рост.ун-та, 1990. 208 с.
3. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Особенности психонейроиммунологических механизмов адаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т.7, №2. С. 100–105.
4. Гусак Ю.К., Лазарева Ю.В., Морозов В.Н. Психонейроиммунологические особенности адаптивных механизмов при нормально протекающей беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, №3/4. С. 105–109.
5. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитостероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. №2. С. 82–85.
6. Избранные технологии диагностики: Монография / Еськов В.М. [и др.]; под ред. Хадарцева А.А., Зилова В.Г., Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2008. 296 с.
7. Карасева Ю.В. Системные психонейроиммунологические механизмы в адаптационных возможностях организма женщины: Автореф. дисс...докт. мед. наук. Тула, 2003. 42 с.
8. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Саногенез и саногенные реакции эритронов. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2005. №3-4. С. 5–9
9. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
10. Котельников В.П., Морозов В.Н. Нейрогуморальные механизмы адаптации к криотравме // Вестник РАМН. 1992. №11-12. С. 51–57.
11. Котельников В.П., Морозов В.Н. Состояние нейрогуморальной регуляции при отморожении // Вестник хирургии. 1990. Т.144. №2. С. 68–71.
12. Лазарева Ю.В. Роль психофизиологических особенностей личности в процессе адаптации: Автореф. дис. ...к.м.н. Тула, 1999. 25 с.
13. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. М.: Лабпресс, 2000. 384 с.
14. Морозов В.Н. Системные механизмы адаптации при криовоздействии и способы их коррекции: Автореф. дис. ... д.м.н. Тула, 1999. 45 с.
15. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №1. С. 15–17.
16. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Роль синтоксических программ адаптации в предупреждении крионекрозов // Вестник новых медицинских технологий. 1998. №3-4. С.38–41.
17. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. Управление функциональными системами организма человека. Возможности управляющих воздействий на организм человека в условиях адаптации к факторам внешней среды. Т. 1. / Под ред. А.А. Хадарцева. ТулГУ, 1999. 207 с.
18. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодого раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, №3-4. С. 100–105.
19. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Драгомрай В.Н., Карасева Ю.В., Хапкина А.В., Морозова В.И., Гусак Ю.К., Гальцев А.С. Физиология и патология гемостаза: Монография. Тула: Издательство Тульского государственного университета, 2006. 120 с.
20. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов / Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. [и др.]. Тула: Изд-во ТулГУ, 2005. 215 с.
21. Программы адаптации в эксперименте и клинике / Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В. [и др.]. Тула: Изд-воТулГУ, 2003. 284 с.
22. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Зилов В.Г., Дармограй В.Н., Морозова В.И., Гусак Ю.К. Программы адаптации в эксперименте и клинике: Монография. Тула: ТулГУ, 2003. 284 с.
23. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Абрамова О.Н. Способ диагностики степеней коагулопатии потребления. Патент № 2319156, Бюл. № 7 от 10.03.2008.

24. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Дармограй В.Н., Хапкина А.В. Депрессия синтоксических программ адаптации, как одна из причин развития патологических процессов: Монография. Тула: ТулГУ, 2005. 215 с.
25. Панышина М.В., Силаева Е.Б., Раннева Л.К. Возможности диагностики и совместного применения немедикаментозных способов профилактики и реабилитации преэклампсии (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2013. №1. Публикация 2-139. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf> (дата обращения: 15.10.2013).
26. Силаева Е.Б., Панышина М.В. Влияние коррекции программ адаптации на фертильность организма женщины (научный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №3. С. 145–152.
27. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 7. Синергетический компартментно-кластерный анализ и синтез динамики поведения вектора состояния организма человека на севере РФ в условиях саногенеза и патогенеза / Адайкин В.И., Аушева Ф.И., Буркин Ю.Г. [и др.]; под ред. Еськова В.М. и Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2008. 159 с.
28. Хадарцев А.А., Морозов В.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. 1. Внешние воздействия на биологические и медицинские системы / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: ТулГУ, 2000. 319 с.

### References

1. Belyaeva EA, Khadartseva KA, Pan'shina MV, Mityushkina OA. Fiziologicheskoe znachenie razlichnykh kolebaniy i ritmov (obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2015 [cited 2015 Mar 20];1: [about 9 p.] Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5082.pdf>.
2. Garkavi LKh, Kvakina EB, Ukolova MA. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma. R\D: Izd-vo Rost.un-ta; 1990. Russian.
3. Gusak YuK, Lazareva YuV, Morozov VN. Osobennosti psikhoneyroimmunologicheskikh mekhanizmov adaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(2):100-5. Russian.
4. Gusak YuK, Lazareva YuV, Morozov VN. Psikhoneyroimmunologicheskie osobennosti adaptivnykh mekhanizmov pri normal'no protekayushchey beremennosti. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3/4):105-9. Russian.
5. Darmogray VN, Karaseva YuV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitokdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-5. Russian.
6. Es'kov VM, et al. Izbrannye tekhnologii diagnostiki: Monografiya. Pod red. Khadartseva AA, Zilova VG, Fudina NA. Tula: ООО RIF «INFRA»; 2008. Russian.
7. Karaseva YuV. Sistemnye psikhoneyroimmunologicheskie mekhanizmy v adaptatsionnykh vozmozhnostyakh organizma zhenshchiny [dissertation]. Tula (Tula region); 2003. Russian.
8. Kidalov VN, Khadartsev AA. Sanogenez i sanogennye reaktsii eritrona. Problemy meditsiny i obshchee predstavlenie o sanogeneze. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;3-4:5-9 Russian.
9. Kidalov VN, Khadartsev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostey. Pod red. Khadartseva AA. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2009. Russian.
10. Kotel'nikov VP, Morozov VN. Neyrogumoral'nye mekhanizmy adaptatsii k kriotravme. Vestnik RAMN. 1992;11-12:51-7. Russian.
11. Kotel'nikov VP, Morozov VN. Sostoyanie neyrogumoral'noy regulyatsii pri otmorozhenii. Vestnik khirurgii. 1990;144(2):68-71. Russian.
12. Lazareva Yu.V. Rol' psikhofiziologicheskikh osobennostey lichnosti v protsesse adaptatsii [dissertation]. Tula (Tula region); 1999. Russian.
13. Men'shikov VV. Klinicheskaya laboratornaya analitika. Moscow: Labpress; 2000. Russian.
14. Morozov VN. Sistemnye mekhanizmy adaptatsii pri kriovozdeystvii i sposoby ikh korrektsii [dissertation]. Tula (Tula region); 1999. Russian.
15. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;1:15-7. Russian.
16. Morozov VN, Khadartsev AA. Rol' sintoksicheskikh programm adaptatsii v preduprezhdenii krionekrozov. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1998;3-4:38-41. Russian.
17. Morozov VN, Khadartsev AA. Upravlenie funktsional'nymi sistemami organizma cheloveka. Vozmozhnosti upravlyayushchikh vozdeystviy na organizm cheloveka v usloviyakh adaptatsii k faktoram vneshney sredy. T. 1. Pod red. Khadartseva AA. Tula: TulGU; 1999. Russian.

18. Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YuV, Gus'kova OV. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i kataroksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrzhitelya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3-4):100-5. Russian.
19. Morozov VN, Khadartsev AA, Dragomray VN, Karaseva YuV, Khapkina AV, Morozova VI, Gusak YuK, Gal'tsev AS. Fiziologiya i patologiya gemostaza: Monografiya. Tula: Izdatel'stvo Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta; 2006. Russian.
20. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, et al. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptatsii, kak odna iz prichin razvitiya patologicheskikh protsessov. Tula: Izd-vo Tul-GU; 2005. Russian.
21. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, [et al.] Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike. Tula: Izd-voTulGU; 2003. Russian.
22. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Zilov VG, Darmogray VN, Morozova VI, Gusak YuK. Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike: Monografiya. Tula: TulGU; 2003. Russian.
23. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Gusak YuK, Darmogray VN, Abramova ON. Sposob diagnostiki stepeny koagulopatii potrebleniya. Russian Federation patent RU 2319156, 2008. Russian.
24. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YuV, Morozova VI, Darmogray VN, Khapkina AV. Depressiya sintoksicheskikh programm adaptatsii, kak odna iz prichin razvitiya patologicheskikh protsessov: Monografiya. Tula: TulGU; 2005. Russian.
25. Pan'shina MV, Silaeva EB, Ranneva LK. Vozmozhnosti diagnostiki i sovmestnogo primeneniya nemedikamentoznykh sposobov profilaktiki i reabilitatsii preeklampsii (nauchnyy obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnoe izdanie). 2013 [cited 2013 Oct 15];1: [about 7 p.] Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4557.pdf>.
26. Silaeva EB, Pan'shina MV. Vliyanie korrektsii programm adaptatsii na fertil'nost' organizma zhenshchiny (nauchnyy obzor). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(3):145-52. Russian.
27. Adaykin VI, Ausheva FI, Burykin YuG, et al. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 7. Sinergeticheskyy kompartmentno-klasternyy analiz i sintez dinamiki povedeniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka na severe RF v usloviyakh sanogeneza i patogeneza. Pod red. Es'kova VM i Khadartseva AA. Samara: OOO «Ofort»; 2008. Russian.
28. Khadartsev AA, Morozov VN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Ch. 1. Vneshnie vozdeystviya na biologicheskie i meditsinskie sistemy. Pod red. Khadartseva AA. Tula: TulGU; 2000. Russian.

---

**Библиографическая ссылка:**

Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-4.pdf> (дата обращения: 25.03.2016). DOI: 10.12737/18605.