

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, №4, 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.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ)
Journal of New Medical Technologies, eEdition

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 биокibernетики 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 ПуцГУ, 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)
- Китиашвили Ираклий Зурабович д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом общего ухода за больными Астраханского государственного медицинского университета, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Астраханской области, главный эксперт по анестезиологии-реаниматологии Росздравнадзора по Астраханской обл.
- 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; Медицинский институт 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

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
EDITOR'S NOTE

ХАДАРЦЕВ А.А.

АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ)»

12

KNADARTSEV A.A.

ANALYSIS OF PUBLICATION ACTIVITY OF THE JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES, eEDITION

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

ЕСЬКОВ В.В., ФИЛАТОВ М.А., ИЛЯШЕНКО Л.К., ФИЛАТОВА Д.Ю.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН ЮГРЫ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ
ФАКТОРОВ СЕВЕРНОГО ПРОИЗВОДСТВА

13

ESKOV V.V., FILATOV M.A., ILYASHENKO L.K., FILATOVA D.U.

SPECIFIC FEATURES OF AGING OF WOMEN LIVING IN CONDITIONS
OF NORTH INDUSTRY OF YUGRA

МИРОШНИЧЕНКО И.В., БЕЛОЩЕНКО Д.В., ТРУСОВ М.В., ВОРОШИЛОВА О.М.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ
У ТРЕНИРОВАННОГО ИСПЫТУЕМОГО

22

MIROSHNICHENKO I.V., BELOSHCHENKO D.V., TRUSOV M.V., VOROSHILOVA O.M.

THE INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE PARAMETERS OF
CARDIOINTERVALS IN PHYSICALLY FIT SUBJECT

ЕСЬКОВ В.В.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ
ВЫБОРОК КАРДИОИНТЕРВАЛОВ. ОСНОВЫ ХАОТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ
ПАРАМЕТРОВ КРС

29

ESKOV V.V.

THE ABSENCE OF STATISTICAL STABILITY IN RR-INTERVALS OF HUMAN BODY

ЕСЬКОВ В.М., ТОМЧУК А.Г., ШИРОКОВ В.А.

СТОХАСТИЧЕСКИЙ И ХАОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕРТЕБРОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЫ БОЛИ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫХ БОЛЕЙ

39

ESKOV V.M., TOMCHUK A.G., SHIROKOV V.A.

STOCHASTIC AND CHAOTIC ANALYSIS OF INDICATORS VERTEBRONEUROLOGICAL
AND VISUAL ANALOG SCALE PAIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC
MUSCULOSKELETAL PAIN

ЕСЬКОВ В.В.

ПРОБЛЕМА МОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЛОЖНЫХ БИОСИСТЕМ
(COMPLEXITY)

46

ESKOV V.V.

PROBLEMS IN MODELING AND PROGNOSING OF COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS
(COMPLEXITY)

ДОБРЫНИНА И.Ю., ЯКУНИН В.Е., ПОПОВ Ю.М., БАШКАТОВА Ю.В.

ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ИСПЫТУЕМЫХ В УСЛОВИЯХ
ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СЕВЕРЕ РФ

53

DOBRYNINA I.YU., YAKUNIN V.E., POPOV YU.M., BASHKATOVA YU.V.

THE PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF SUBJECTS UNDER
CONDITIONS OF PHYSICAL LOAD IN THE NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

МАЙСТРЕНКО Е.В., БЕЛОЩЕНКО Д.В., БАЖЕНОВА А.Е., НЕРСИСЯН Н.Н. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ПАРАМЕТРЫ ТРЕМОРОГРАММ У ИСПЫТУЕМЫХ MAISTRENKO E.V., BELOSHCHENKO D.V., BAZHENOVA A.E., NERSISYAN N.N. LOCAL COLD EXPOSURE IMPACT ON THE TREMOROGRAMS OF EXAMINEE	60
КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS	
ЧАЙКА В.В., СЕРГИЕВИЧ А.А., САЯПИНА Н.В., БАТАЛОВА Т.А., МИШАКОВ И.В., ВЕДЯГИН А.А., ГОЛОХВАСТ К.С. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРЁХ ТИПОВ УГЛЕРОДНЫХ НАНОВОЛОКОН НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ TCHAIKA V.V., SERGIEVICH A.A., SAYAPINA N.V.*, BATALOVA T.A.*, MISHAKOV I.V., VEDYAGIN A.A., GOLOKHVAST K.S. MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE 3 TYPES OF CARBON NANOFIBRES EFFECTS ON DIGESTIVE ORGANS IN VISTAR RATS DURING ORAL INTRODUCTION	67
ЗОЛОТАРЕВА С.Н., ЧЕРКАСОВА Ю.Б., ЛОГАЧЕВА В.В., КОСОБУЦКАЯ С.А. БИОЭФФЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ И γ -ОБЛУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ZOLOTAREVA S.N., CHERKASOVA Y.B., LOGACHEVA V.V., KOSOBUTSKAYA S.A. BIOEFFECTS OF HYPOXEMIC GAS MIX AND γ -RADIATION IN EXPERIMENT	75
ГРЯЗНОВ Д.В., КОВАЛЕВ С.А., БУЛЫНИНА О.А., ШАПОШНИКОВА И.В., ЛАВРЕНОВ А.Л., ПЕРШИН Е.В., БОНДАРЕНКО Е.В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА KOVALEV S.A., GRIAZNOV D.V., BULYNINA O.A., SHAPOSHNIKOVA I.V., LAVRENOV A.L., PERSHIN E.V., BONDARENKO E.V. A COMPARATIVE STUDY OF HISTOMORPHOMETRIC DATA IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDED AND LEFT-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS	81
ШИШКИНА В.В., ВОРОНЦОВА З.А. БИОИНФОРМАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В АЛГОРИТМЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ТОЩЕЙ КИШКИ SHISHKINA V.V., VORONTSOVA Z.A. BIOINFORMATIC CHARACTERISTICS IN ALGORITHM OF MORPHOLOGICAL STUDIES OF IMMUNE STATUS JEJUNUM	90
ЩЕРБАКОВА О.Н. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ SHCHERBAKOVA O.N. OPPORTUNITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS DO MEMBERS OF THE INTERIOR, SUFFERED FROM HYPERTENSION	97
УДУТ В.В., ТЮТРИН И.И., КОТЛОВСКАЯ Л.Ю., СОЛОВЬЕВ М.А., ЖУКОВ Е.Л., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., БОРОДУЛИНА Е.В., КОТЛОВСКИЙ М.Ю. ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА UDUT V.V., TYUTRIN I.I., KOTLOVSKAYA L.Y., SOLOVEV M.A., ZHUKOV E.L., LASTOVETSKIY A.G., BORODULINA E.V., KOTLOVSKY M.Y. TECHNOLOGY LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY IN EVALUATION OF HAEMOSTATIC POTENTIAL	104
МАСЛЮКОВА Е.А., ОЛТАРЖЕВСКАЯ Н.Д., КОРОВИНА М.А., ОБУХОВ Е.М., КОРЫТОВ О.В., БОНДАРЕНКО А.В., ОДИНЦОВА С.В. РЕЗУЛЬТАТ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО РАСПАДАЮЩЕЙСЯ ОПУХОЛЕВОЙ ЯЗВОЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ MASLYUKOVA E.A., OLTARZHEVSKAYA N.D., KOROVINA M.A., OBUHOV E.M., KORYTOV O.V., BONDARENKO A.V., ODINTSOVA S.V.	114

THE EFFECT OF THE CONSERVATIVE TREATMENT OF THE INOPERABLE BREAST CANCER COMPLICATED BY THE DECAYING TUMOR ULCER АНДОСОВА Л.Д., КОНТОРЩИКОВА К.Н., ШАХОВА К.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	120
ANDOSOVA L.D., KONTORSHIKOVA K.N., SHAKHOVA K.A. PATHOGENETIC ASPECTS OF LOCAL IMMUNITY FACTORS IN DIFFERENT STAGES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION	
СРУБИЛИН Д.В., ЕНИКЕЕВ Д.А., МЫШКИН В.А., АКБЕРДИНА Г.Р., ПОГОРЕЛОВ А.М. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КАРБОФОСОМ	125
SRUBILIN D.V., ENIKEYEV D.A., MYSHKIN V.A., AKBERDINA G.R., POGORELOV A.M. EFFECTS OF COMPLEX COMPOUND OF 5-OXY-6-METHYLURACIL WITH SUCCINIC ACID AND LOW INTENSIVE LASER RADIATION ON THE HEPATOCYTE FUNCTIONAL STATE IN CHRONIC INTOXICATION WITH CARBORHOSE	
МУГУТДИНОВА А.С., АЛИЕВА П.М., МАГОМЕДОВА А.М., МАМАШЕВА Г.Д. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ УРЕТРОГЕННОМ ПРОСТАТИТЕ, МЕТОДАХ ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	134
MUGUTDINOVA A.S., ALIEVA P.M., MAGOMEDOVA A.M., MAMASHEVA G.D. THE MODERN IDEAS ABOUT CHRONIC URETHROGENIC PROSTATE AND METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT	
КУЗИБАЕВА Р.К., ГРАНАТОВИЧ Н.Н. ОПЫТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	140
KUZIBAIEVA R.K., GRANATOVICH N.N. EXPERIENCE OF PREGRAVIDAR PREPARATION IN PREMATURE DELIVERY PREVENTION	
ФЕОФИЛОВА М.А., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., ПАВЛОВ О.Г., ТОМАРЕВА Е.И. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КРИСТАЛЛОГРАФИЯ КРОВИ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ И ЖЕНЩИН-ДОНОРОВ	145
FEOFILOVA M.A., LASTOVETSKIY A.G., PAVLOV O.G., TOMAREVA E.I. COMPARATIVE CRYSTALLOGRAPHY OF BLOOD FOR WOMEN WITH UTERINE MYOMA AND WOMEN-DONORS	
АРХАНГЕЛЬСКАЯ А.Н., САМУСЕНКОВ В.О., САМУСЕНКОВА Е.И.*, САМУСЕНКОВ О.И., РОГОЗНАЯ Е.В., ИГНАТОВ Н.Г., ГУРЕВИЧ К.Г. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ	154
ARKHANGELSKAYA A.N., SAMUSENKOV V. O., SAMUSENKOVA E.I., SAMUSENKOV O.I., ROGOZNAYA E.V., IGNATOV N.G., GUREVICH K.G. INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON PREVALENCE OF EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY AMONG PERSONS OF DANGEROUS PROFESSIONS	
САМСОНОВА А.М., ЛЕВИН А.В., ГАВРИЛОВА Н.А. КОМПЬЮТЕРНАЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ГИПОТИРЕОЗОМ	159
SAMSONOVA A.M., LEVIN A.V., GAVRILOVA N.A. COMPUTER REFLEXOTHERAPY IN THE REHABILITATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS, HYPOTHYROIDISM	
ЕСЕЛЕВИЧ С.А., НИКИТИН А.А., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ М.Е., РОЖДЕСТВЕНСКИЙ В.Е., ЮРГЕЛЬ Н.В. ТЕСТИРОВАНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ	165
ESELEVICH S.A., NIKITIN A.A., ROZHDESTVENSKY M.E., ROZHDESTVENSKY V.E., YURGEL N.V.	

TESTING LUNG VENTILATION AT THE PRELIMINARY AND PERIODIC MEDICAL EXAMINATION OF PERSONS WORKING IN CONDITIONS OF HIGH RISK OF OCCUPATIONAL DISEASES OF THE LOWER RESPIRATORY TRACTS, TO PREVENT DISABILITY

УТЮЖ А.С., ЮМАШЕВ А.В., АДМАКИН О.И., ЗАГОРСКИЙ В.В., НЕФЕДОВА И.В.
ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ ПРИ ПОЛНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ 172

UTYUZH A.S., YUMASHEV A.V., ADMAKIN O.I., ZAGORSKIY V.V., NEFEDOVA I.V.
PROSTHETICS FOR THE PATIENTS WITH COMPLETE SECONDARY EDENTULOUS STRUTYNSKIY A.V., BARANOV A.P., OYNOTKINOVA O.SH., GORBACHEVA E.V., GOLUBEV YU.YU.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ 183

STRUTYNSKY A.V., BARANOV A.P., OYNOTKINOVA O.SH., GORBACHEV E.V., GOLUBEV J.J.

RESULT OF PROLONGED COMBINED THERAPY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ARTERIAL HYPERTENSION WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

КАЗИДАЕВА Е.Н., ВЕНЕВЦЕВА Ю.Л.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ 16-18 ЛЕТ С ПРЕГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИМЕЮЩИХ РАЗНЫЙ СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ 192

KAZIDAIEVA E.N., VENEVTSEVA YU.L.
AUTONOMIC STATUS FEATURES IN ADOLESCENTS AGED 16-18 YEARS WITH PRE-OR MILD ARTERIAL HYPERTENSION HAVING DIFFERENT CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE

ВОЛКОВ В.Г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДЛЕЖАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (краткое сообщение) 198

VOLKOV V.G.

PREVALENCE OF PLACENTA PREVIA IN TULA REGION (brief report)

МАСЛЮКОВА Е.А., КОРЫТОВА Л.И., ОДИНЦОВА С.В., ТИМЕРГАЛИН И.В., УРБАНСКИЙ А.И., КОРЫТОВ О.В., ОБУХОВ Е.М.

ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 201

MASLYUKOVA E.A., KORYTOVA L.I., ODINTSOVA S.V., TIMERGALIN I.V., URBANSKY A.I., KORYTOV O.V., OBUHOV Y.M.

THE MANIFESTATIONS OF THE RADIATION AND INFLAMMATORY ESOPHAGITIS WITH THE BREAST CANCER PATIENTS

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ

MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT

КУБЫШКИН В.А., ЛУММЕР К.Б., ЗАРЕЦКИЙ А.П., КУЛЕШОВ А.П.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПЕРСОНАЛИЗОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ЭНДОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ 210

KUBYSHKIN V.A., LUMMER K.B., ZARETSKIY A.P., KULESHOV A.P.

BACKGROUND OF INNOVATIVE PERSONALIZED MEDICAL DEVICES FOR ENDOBILIARY SURGERY DEVELOPMENT

ДИСКУССИОННЫЙ РАЗДЕЛ. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. РЕЦЕНЗИИ DISCUSSION. LETTERS TO EDITORIAL STUFF. REVIEWS

ИЗЕРГИН Н.Д., ИЗЕРГИНА О.Н., ГРИШИН И.И., ЛАТЫШОНОК М.Б.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОГИГИЕНЫ И ПСИХОПРОФИЛАКТИКИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МО РФ 215

IZERGIN N.D., IZERGINA O.N., GRISHIN I.I., LATYSHONOK M.B.

FEATURES OF MENTAL HEALTH AND PSYCHO PROPHYLAXIS OF MILITARY FROM THE RUSSIAN MINISTRY OF DEFENSE

**ИСТОРИЯ И ФИЛОСОФИЯ НАУКИ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ, НАУКОВЕДЕНИЕ, АКТУАЛЬНЫЕ
ВОПРОСЫ ЭТИКИ НАУКИ И БИОЭТИКИ
HISTORY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE, HISTORY OF MEDICINE, SCIENCE OF SCIENCE,
URGENT QUESTIONS OF SCIENCE ETHICS AND BIOETHICS**

КРАВЧУК Е.В.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРОВИНЦИАЛЬНЫХ РАЙОНОВ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

222

KRAVCHUK E.V.

THE FEATURES OF DENTAL SERVICE IN PROVINCIAL AREAS OF THE VORONEZH REGION

**РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ
EDITORIAL PORTOLIO**

ШЕВЕЛЕВА Т.Е., ЛОМОВЦЕВ А.Э.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, РАБОТАЮЩЕГО НА ПРОИЗВОДСТВЕ РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ)

229

SHEVELEVA T.E., LOMOVTSSEV A.E.

STUDY OF HEALTH STATUS OF THE POPULATION WORKING IN THE RUBBER PRODUCTION (ACCORDING TO THE RESULTS OF PERIODIC MEDICAL EXAMINATIONS)

ШЕВЕЛЕВА Т.Е.

ОЦЕНКА И МИНИМИЗАЦИЯ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ РАБОЧИХ МЕСТ

241

SHEVELEVA T.E.

ASSESSMENT AND MINIMIZATION OF NON-CARCINOGENIC RISK FOR HEALTH WORKERS OF RUBBER GOODS ON CHEMICALS EXPOSURE POLLUTING OF WORKING SPACES

ХРУПАЧЁВ А.Г., ХАДАРЦЕВ А.А., КАШИНЦЕВА Л.В.

ВЛИЯНИЕ ПОЛЛЮТАНТОВ В ВЫБРОСАХ ЧЕРЕПЕТСКОЙ ГРЭС НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ

248

KHRUPACHEV A.G., KHADARTSEV A.A., KASHINTSEVA L.V.

EFFECTS OF POLLUTANT EMISSIONS IN THE CHEREPETSK HPS ON MORBIDITY OF POPULATION

РОГАТЫХ С.В., КОФИАДИ И.А., МУРАДОВ С.В.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ САНИТАРНО-ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ *ESCHERICHIA COLI* И *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* НА ОСНОВЕ ПЦР-ТЕСТ-СИСТЕМ В СТРУКТУРЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ

253

ROGATYKH S.V., KOFIADI I.A., MURADOV S.V.

IDENTIFICATION OF SANITARY INDICATORS MICROORGANISMS *ESCHERICHIA COLI* AND *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* BASED PCR-TEST SYSTEMS IN THE STRUCTURE OF THERAPEUTIC MUD

МАЛЫГИН В.Л., МЕРКУРЬЕВА Ю.А., ПРОКОФЬЕВА А.В., ПОРТНЯГИН В.Н., БАРЫШЕВСКАЯ М.В.

ЦЕННОСТНО-СМЫСЛОВАЯ СФЕРА У ПОДРОСТКОВ С ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

258

MALYGIN V.L., MERKUR'eva Yu.A., PROKOFIEVA A.V., PORTNYAGIN V.N.,

BARYSHEVSKAYA M.V.

VALUE-SEMANTIC SPHERE OF ADOLESCENTS WITH INTERNET ADDICTIVE BEHAVIOR

ДАДАЕВА О.Б., ГАНУЗИН В.М., ШУБИНА Е.В., ГОЛУБЯТНИКОВА Е.В.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ И ПРОЖИВАНИЯ

263

DADAeva O.B., GANUZIN V.M., SHUBINA E.V., GOLUBYATNIKOVA E.V.

THE SPECIAL FEATURES OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM'S STABILITY

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА – 2016
(в медицине и психологии)»**

РАЗУМОВСКИЙ А.В., МАРТУСЕВИЧ А.К., МАРТУСЕВИЧ А.А., ПЕРЕТЯГИН С.П., ДМИТРОЧЕНКОВ А.В. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОАДАПТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГАЛЯЦИЙ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА	269
RAZUMOVSKY A.V., MARTUSEVICH A.K., MARTUSEVICH A.A., PERETYAGIN S.P., DMITROCHENKOV A.V. EXPERIMENTAL ESTIMATION OF PROADAPTIVE EFFECTS OF SINGLET OXYGEN INHALATIONS	
АКАЕВА Т.В., БОБРОВ И.А., МХИТАРЯН К.Н. НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО РЕЗОНАНСА (обзор литературы)	273
АКАЕВА Т.В., BOBROV I.A., MKHITARYAN K.N. NEW CONCEPT OF INFORMATION RESONANCE (literature report)	
БОРИСЕНКО М.Ю., ПЕТЕЦКАЯ У.С., УВАРОВА Е.В., АГАРКОВ В.А., БРОНФМАН С.А., ШЕРИНА Т.Ф. НАРУШЕНИЕ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРРЕЕЙ	281
BORISENKO M.YU., PETETSKAYA U.S., UVAROVA E.V., AGARKOV V.A., BRONFMAN S.A., SHERINA T.F. VIOLATION OF GENDER IDENTITY ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA	
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEWS	
ВОРОНЦОВА З.А., НИКИТЮК Д.Б., КУДАЕВА Э.Ф. КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ КАК ИНФОРМАЦИОННО- КОРРЕКТИРУЮЩАЯ СИСТЕМА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ (краткий обзор литературы)	289
VORONTOVA Z.A., NIKITYUK D.B., KUDAEVA E.F. GUT ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE AS INFORMATION AND CORRECTIVE SYSTEM OF EXTREME CONDITIONS (brief literature report)	
ВОРОНЦОВА З.А., ИВАНОВ А.А., НИКИТЮК Д.Б., АВАНЕСОВА В.А. НЕКОТОРЫЕ МОРФОКЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РАДИОПРОТЕКТИВНОГО ХАРАКТЕРА МЕЛАНИНОВ (обзор литературы)	295
VORONTOVA Z.A., IVANOV A.A., NIKITYUK D.B., AVANESOVA V.A. SOME MORPHOCLINICAL EVIDENCE ABOUT RADIOPROTECTIVE MELANIN CHARACTER (literature report)	
ИВАНОВ Д.В., АЛИЕВА Д.О. КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА (обзор литературы)	303
IVANOV D.V., ALIEVA D.O. CELL TECHNOLOGIES FROM THE POINT OF SYSTEM ANALYSIS AND SYNTHESIS (literature report)	
ЭРИВАНЦЕВА Т.Н. ПАТЕНТОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРОФОРЕЗА (обзор литературы)	313
ERIVANTSEVA T.N. PATENTING OF THE TECHNIQUE LASER PHORESIS (literature report)	
ЭРИВАНЦЕВА Т.Н. ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ И ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ – ПАТЕНТОВАНИЕ В РОССИИ (обзор литературы)	328
ERIVANTSEVA T.N. LOW LEVEL LASER THERAPY AND LASER IRRADIATION OF BLOOD – PATENTING IN RUSSIA (literature report)	

СОЛОВЬЕВА С.Ю., ФОМИНА А.В. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ НА ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ (обзор литературы)	335
SOLOVYVA S.U., FOMINA A.V. IMPROVEMENT OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES BASED ON THE DEVELOPMENT OF GENERAL PRACTICE (literature report)	
ТРОИЦКИЙ М.С. СТРЕСС И ПСИХОПАТОЛОГИЯ (обзор литературы)	343
TROITSKY M.S. STRESS AND PSYCHOPATHOLOGY (literature report)	
ВОЛКОВ А.М. МЕТОДОЛОГИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ (краткий обзор литературы)	353
VOLKOV A.M. METHODOLOGY OF SURGICAL TREATMENT OF THE INGUINAL HERNIA (brief literature report)	
ГУСЕЙНОВ А.З., ГУСЕЙНОВ Т.А. СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)	359
GUSE'NOV A.Z., GUSE'NOV T.A. MODERN DIAGNOSTICS OF LIVER CANCER (literature report)	
МОСКВИН С.В., ХАДАРЦЕВ А.А. ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОФОРЕЗА (обзор литературы)	378
MOSKVIN S.V., KHADARTSEV A.A. POSSIBLE METHODS AND WAYS OF ENHANCING THE EFFECTIVENESS OF LASER PHORESIS (literature report)	
ТРОИЦКИЙ М.С., МАЛЫГИН В.Л., ПАНЬШИНА М.В. ПСИХИЧЕСКОЕ И ФИЗИЧЕСКОЕ В СОВРЕМЕННОЙ НАУЧНОЙ ПАРАДИГМЕ (обзор литературы)	393
TROITSKIY M.S., MALYGIN V.L., PAN'SHINA M.V. MENTALLY AND PHYSICALLY IN THE MODERN SCIENTIFIC PARADIGM (literature report)	



Уважаемые читатели и авторы журнала
«Вестник новых медицинских технологий.
Электронный журнал»!

В истекшем 2015 году был улучшен ряд показателей публикационной активности нашего журнала. Так, двухлетний **импакт-фактор** РИНЦ увеличился до **0,379** (рис. 1), а с учетом цитирования из всех источников – до **0,471** (рис. 2). По сравнению с аналогичными показателями 2013 г. имеется рост в 3 и более раза. Отмечается также снижение двухлетнего коэффициента самоцитирования с **58,8** до **29,7** (рис. 3).

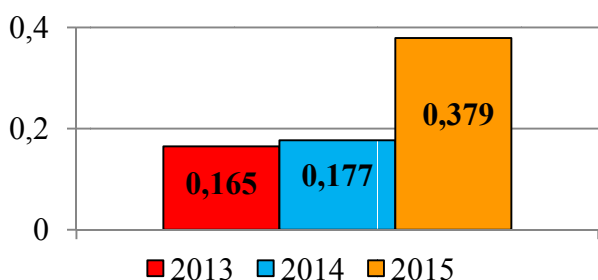


Рис. 1. 2-х летний импакт-фактор РИНЦ

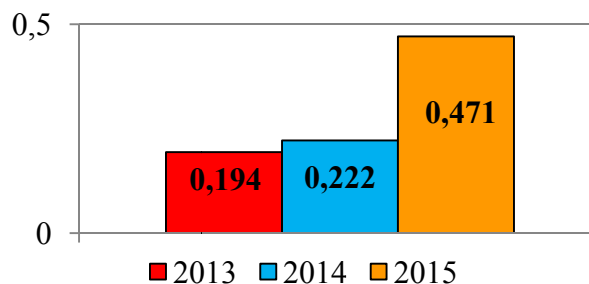


Рис. 2. 2-х летний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников

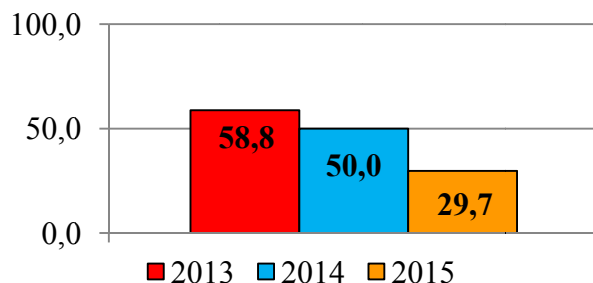


Рис. 3. 2-х летний коэффициент самоцитирования в %

Такая динамика способствовала закреплению журнала «**Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**» в списке журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки для публикации результатов работ, отражающих результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Всем доброго здоровья и научных свершений!

Главный редактор

А.А. Хадарцев

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН ЮГРЫ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ
ФАКТОРОВ СЕВЕРНОГО ПРОИЗВОДСТВА

В.В. ЕСЬКОВ*, М.А. ФИЛАТОВ*, Л.К. ИЛЯШЕНКО**, Д.Ю. ФИЛАТОВА*

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

** ФГБОУ «Тюменский индустриальный университет», ул. Володарского, 6, Тюмень, 625003, Россия

Аннотация. Для получения более полной картины процессов старения организма человека на Севере выполнено исследование влияния промышленных факторов на параметры возрастной динамики сердечно-сосудистой системы человека. Производилось сравнение влияния общего производственного фона на организм работников нефтегазового комплекса и отдельно сравнивалось состояние параметров сердечно-сосудистой системы работников этих же производств в условиях действия промышленных электромагнитных полей. Показано их действие на организм человека, приводящее к существенному уменьшению площади квазиаттракторов для кардиоинтервалов в старшей возрастной группе (после 35 лет). При этом значения энтропии E для этих же кардиоинтервалов существенно не изменяется, что не согласуется с законами термодинамики неравновесных систем (теоремой Пригожина-Гленсдорфа) для сложных биосистем-*complexity*.

Ключевые слова: старение, север, сердечно-сосудистая система, сложность.

SPECIFIC FEATURES OF AGING OF WOMEN LIVING IN CONDITIONS
OF NORTH INDUSTRY OF YUGRA

V.V. ESKOV*, M.A. FILATOV*, L.K. ILYASHENKO**, D.U. FILATOVA*

* Surgut State University, Str. Lenina, 1, Surgut, 628400, Russia

** Tyumen Industrial University, Volodarsky Str., 6, Tyumen, 625003, Russia

Abstract. To better understanding of aging, this research has been made showing influence of industrial factors on parameters of age related dynamics of cardio-vascular system of human body. A comparison has been made for case of influence of common industrial background on the body of oil and gas workers, and comparison of parameters of cardiovascular system state of workers in these same industries in the conditions of industrial electromagnetic fields has been made. It has been shown that the effects of electromagnetic fields on human body lead to a significant reduction in the area of quasi-attractors for cardio-intervals in the oldest age group (after 35 years). The values of entropy E for the same cardio-intervals are not significantly altered that is not consistent with the laws of thermodynamics of nonequilibrium systems (Revisiting the Glansdorff-Prigogine theorem) for complex biological systems-*complexity*.

Key words: aging, North, cardio-vascular system, complexity.

Введение. В ряде своих публикаций [2, 7-10, 14-16] мы уже неоднократно сообщали, что параметры *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека, как и параметры *нервно-мышечной системы* (НМС), и ряд других показателей гомеостаза – весьма сложно описывать в рамках традиционного статистического подхода. Это связано с тем, что для *систем третьего типа* (СТТ или *complexity*) по классификации *W. Weaver*, имеется неопределённость 2-го типа. В этом случае невозможно произвольным образом получить подряд две одинаковые выборки для *кардиоинтервалов* (КИ) и различных других диагностических признаков x_i , столь широко используемых в современной медицине, биологии, психологии и экологии [1, 3-6, 11, 12, 21, 22].

Регистрируя подряд параметры СССР или НМС у одного и того же человека, находящегося в одном (одинаковом) гомеостазе, мы не можем получить две одинаковые статистические функции распределения $f(x)$ для любой j -й и $j+1$ -й регистрируемых выборок. Если по 5 минут регистрировать каждую выборку КИ и получать не менее чем 300 КИ в каждой такой выборке, то возникает парадоксальная ситуация: $f_i(x_i) \neq f_{i+1}(x_i)$, т.е. отсутствует статистическая устойчивость выборок параметров СССР (и других параметров организма [3-10]). С чем до настоящего времени тогда работает медицина, физиология, геронтология, если выборки КИ (и любых других параметров гомеостаза, включая и биохимические параметры крови непрерывно и хаотически изменяются? Для таких особых (гомеостатических) систем нами был разработан новый аппарат оценки статичности (неизменности) и динамичности (например, возрастных изменений СССР) в рамках разрабатываемой сейчас новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [9, 12-

16]. Подробное описание математической процедуры измерений параметров x_i (диагностических признаков) мы представили в серии публикаций в «Вестнике МГУ» [7-11] и «Измерительной технике» [3, 5, 6]. Поэтому сейчас мы демонстрируем этот подход в геронтологии в аспекте оценки возрастных изменений параметров ССС с позиций ТХС [1, 2, 9-13].

В первую очередь это касается возрастных изменений параметров КИ, как наиболее динамичных и сравнительно легко определяемых (неинвазивными методами). В настоящем сообщении представлен такой подход в оценке влияния производственных факторов, в частности, промышленных *электромагнитных полей* (ЭМП) на возрастную динамику шести основных параметров x_i ССС (из всех 15-ти, которые мы измеряли в своих исследованиях).

Объекты и методы исследования. Проводились исследования параметров вектора состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ ССС по 15-ти показателям x_i ($i=1, 2, \dots, 15$), которые составляют две группы женщин: интегративные показатели ССС и показатели амплитудно-частотных характеристик кардиоритмов *спектральных плотностей сигнала* (СПС). В настоящем сообщении мы остановились на важнейших 6-ти x_i из 15-ти. Всего было обследовано 100 женщин, из которых 1-я группа состояла из женщин, работниц завода стабилизации конденсата (г. Сургут, ХМАО) возрастом до 35 лет, находящихся в условиях отсутствия влияния промышленных ЭМП. Вторая группа состояла из 25-ти женщин старше 35 лет (со стажем от 13 лет и более), находящихся в аналогичных условиях. Третья и четвертая группы по 25 человек каждая состояли из женщин до 35 лет и старше 35 лет, находящихся в условиях действия промышленных ЭМП (в условиях этого же производства).

Все четыре группы содержали по 25 испытуемых, у которых с помощью прибора «Элокс-01» (производство ЗАО инженерно-медицинский центр «Новые приборы») производилась регистрация КИ (по пульсовой волне) и уровень *насыщения оксигемоглобином крови* (SpO_2). Регистрация всех 15-ти параметров производилась в спокойном состоянии сидя. В этом случае можно отметить, что все испытуемые находились в условиях одинакового гомеостаза.

Поскольку вероятность p совпадения двух выборок КИ, которые получены подряд у одного испытуемого, обычно не превышает $p < 0,02$, то ставятся под сомнение достоверность (статистическая) всех получаемых выборок КИ и предполагается рассчитывать параметры КИ на основе *квазиаттракторов* (КА). Общее обоснование и методика таких расчетов представлены в наших публикациях [1, 2, 6, 7, 9-11]. По этой причине мы не даём подробного описания методики расчёта параметров КА, а сразу представляем данные наших исследований в рамках матриц парных сравнений выборок и параметров КА для всех четырёх возрастных и находящихся в двух разных условиях групп обследуемых (по 25 человек в каждой группе).

Результаты и их обсуждение. Сразу отметим, что построение матриц парных сравнений выборок производилось как для каждой из указанных выше четырёх групп женщин (женщины двух возрастных групп, которые находились в условиях действия ЭМП и без таковых), так и для каждого отдельного испытуемого при условии многократного (не менее 15-ти раз) повторного измерения КИ. Все такие измерения производились в режиме рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов (т.е. регистрация КИ производилась у испытуемых в спокойном состоянии не менее 5 минут). Таким образом, для одного испытуемого было получено 15 выборок КИ с более чем по 300 КИ в каждой выборке из всех 15-ти выборок (всего 4500 КИ). Характерный пример такой матрицы парных сравнений выборок КИ при 15-ти повторах регистрации КИ для одного человека представлен в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что число пар k выборок КИ, которые можно отнести к одной генеральной совокупности. Подчеркнем, что человек находился в одном гомеостазе и выборки КИ (по $n=300$ КИ в каждой получались подряд), весьма не велико, $k=11$. Это крайне малая величина из всех 105 независимых пар сравнения. Число же пар Z выборок, которые получали подряд и их $f_i(x_i)=f_{i+1}(x_i)$ в табл. 1, вообще крайне малое ($Z=1$, т.е. для этого пример частота $P^*=1/105$). Фактически, гомеостаз статистически неустойчив, и получить подряд одинаковые выборки КИ – это крайне редкая ситуация ($p \leq 0,02$)

Таким образом, построение матриц парных сравнений таких 15-ти выборок для одного человека показало, что из 105 пар независимых выборок (для каждого испытуемого можно получить $15^2=225$ пар сравнения выборок КИ, из которых диагональные 15 пар исключались, а сама матрица получалась симметричной ($225-15=210$) и поэтому независимых пар было $210/2=105$ пар), можно получить не более 8-15% пар совпадений (любых!) выборок. Остальные 85-92% пар сравнения демонстрируют отсутствие возможности их отнесения к одной генеральной совокупности. В этом случае критерий Вилкоксона был значительно меньше $p < 0,02$.

Таблица 1

Уровни значимости p (критическое $p=0,05$) для попарных сравнений параметров кардиоинтервалов испытуемого БДВ с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) (число повторов $N=15$), число пар совпадений $k=11$

	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	0,19	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,27	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,27		0,00	0,00	0,25	0,00	0,01	0,00	0,09	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	0,01	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00
7	0,19	0,00	0,11	0,25	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00
9	0,00	0,00	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,08	0,23	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	0,77	0,09	0,00	0,00	0,02	0,00	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	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	0,01	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

Более того, при многократных повторах регистрации выборок КИ у одного и того же испытуемого (обычно мы регистрировали 15 серий выборок КИ по 15 выборок в каждой серии) мы можем наблюдать колебания числа k пар совпадений выборок КИ около некоторого, характерного для данного испытуемого, значения k . Пример такой таблицы значений k для 15 серий испытаний, т.е. построения 15-ти матриц парных сравнений выборок у одного испытуемого (всего 225 выборок КИ), мы представляем в табл. 2 для испытуемого ТМК (наиболее типичный случай) для кардиоинтервалов [2-5, 11, 14-19].

Таблица 2

Число k пар совпадений выборок для всех 15-ти матриц парного сравнения кардиоинтервалов испытуемого ТМК (парное сравнение по Вилкоксоу, критерий значимости $p<0,05$)

N серии	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	X_{cp}
K в серии	9	11	6	8	12	9	6	12	8	6	11	13	9	8	12	9

Таким образом, матрицы парных сравнений выборок КИ, которые получаются при повторных измерениях у одного и того же человека или группы испытуемых одинакового возраста, находящихся в приблизительно одинаковом физиологическом состоянии, могут представлять (по значениям числа k совпадающих выборок) особенности регуляции кардио-респираторной системы той или иной возрастной группы.

Далее, в наших исследованиях мы производили первоначально статистический расчёт параметров КИ для четырёх групп, которые включали в себя в сравнительном аспекте две возрастные группы (младшая – 1-я и 3-я и старшая – 2-я и 4-я), и при этом каждая возрастная группа делилась на группу без воздействия промышленных ЭМП, и в условиях воздействия промышленных ЭМП. Результаты расчёта таких четырёх матриц парного сравнения выборок представлены в табл. 3, где 1 – первая возрастная группа (без ЭМП), 2 – вторая группа (старше 35 лет, без ЭМП), 3 – первая группа (с ЭМП) и 4 – вторая возрастная группа (с ЭМП)

Таблица 3

Результаты статистической обработки медиан индивидуальных (для каждого из 25-и испытуемых) выборок кардиоинтервалов четырех групп женщин, подверженных (3 и 4) и не подверженных (1 и 2) действию ЭМП, представленные в *Me* и 5% - 95% (процентили)

№ п/п	1			2			3			4		
	<i>Me</i>	5%	95%	<i>Me</i>	5%	95%	<i>Me</i>	5%	95%	<i>Me</i>	5%	95%
1	590	540	665	710	650	775	730	670	795	730	645	770
2	780	685	865	830	750	890	740	615	850	830	760	910
3	750	685	840	740	700	810	730	680	790	790	705	840
4	835	770	920	730	640	820	690	615	815	690	625	750
5	840	745	935	780	695	850	670	570	780	720	640	820
6	740	665	820	860	800	920	720	660	770	1050	940	1140
7	710	630	780	900	825	940	770	710	830	740	690	770
8	630	570	695	800	745	865	655	590	730	660	600	720
9	630	580	760	830	730	910	760	625	880	800	690	845
10	850	725	990	980	875	1070	620	520	685	860	810	905
11	710	605	770	700	580	820	630	575	700	760	710	840
12	870	730	1010	660	600	710	670	600	750	705	610	750
13	680	610	750	870	820	930	690	600	790	930	880	980
14	580	520	680	810	690	900	560	520	630	640	565	710
15	790	710	870	950	870	1020	720	640	870	760	685	835
16	850	770	940	600	520	680	670	610	730	590	530	640
17	800	655	910	740	640	795	780	680	890	550	520	590
18	720	660	790	660	600	760	620	570	690	615	550	670
19	700	580	810	1040	980	1095	730	640	795	860	800	930
20	810	730	880	900	775	985	830	770	890	760	675	820
21	730	645	785	880	755	960	1050	935	1120	710	660	780
22	740	660	800	610	545	720	650	600	710	780	720	825
23	870	800	940	720	650	800	690	630	780	790	730	850
24	820	690	945	710	625	770	760	695	860	740	710	790
25	830	770	950	790	750	850	890	810	975	700	660	750
<i>Me</i>	756	597	869	795	625	981	719	612	892	745	585	932

Примечание: 1 – Ж без ЭМП до 35; 2 – Ж без ЭМП после 35; 3 – Ж с ЭМП до 35; 4 – Ж с ЭМП после 35

В табл. 3 мы представляем результаты расчета *медиан (Me)* выборок по 25 испытуемых в каждой, где 1-я группа – это женщины до 35 лет без воздействия промышленных ЭМП; 2-я группа – женщины старше 35 лет без ЭМП, а 3-я и 4-я группы (возраст до 35 и старше 35 лет) – это женщины, находящиеся в условиях действия ЭМП, и все они проживают в условиях Югры (региона, который приравнивается к условиям крайнего Севера РФ). В табл. 4 мы даем матрицу парных сравнений этих всех четырех выборок КИ, из которой следует, что только 2-я и 3-я группы отличаются статистически значимо (их критерий Вилкоксона $P \leq 0,02$). Остальные выборки КИ между собой статистически не различаются [16, 19]. Об этом пытался сказать И.П. Пригожин (в изучении неопределенности биосистем [12]), но качественного подтверждения неустойчивости $f(x)$ он не представил.

Таблица 4

Парные сравнения выборок медиан кардиоинтервалов четырех групп женщин по непараметрическому *U* критерию Мана-Уитни

	1	2	3	4
1	0	0,31	0,07	0,62
2	0,31	0	0,02*	0,18
3	0,07	0,02*	0	0,17
4	0,62	0,18	0,17	0

Примечание: 1 – женщины без ЭМП до 35 лет; 2 – женщины без ЭМП после 35 лет; 3 – женщины с ЭМП до 35 лет; 4 – женщины с ЭМП после 35 лет; * – выборки статистически различаются при $p < 0,05$

Из этого статистического сравнения можно сделать неправильный вывод, что параметры КИ для 4-х групп женщин (с двумя разными возрастaми), в целом, не различаются между собой. Нет различий (существенных, статистических) как между двумя возрастaми (старшей и младшей группами), так и между группами с воздействием ЭМГ и без таковых (отличаются только 2-я и 3-я группы). Это наблюдается из возрастных сравнений (т.е. 1-й и 2-й групп и 3-й и 4-й групп, где все $p > 0,05$). С позиций стохастики по параметрам КИ (их выборкам и медианам) мы не имеем статистически значимых различий между двумя возрастными группами ($p_{12}=0.31$ и $p_{34}=0.17$). Однако, с позиций сравнений площади квазиаттрактора (КА) для КИ (общая статистика по площадям КА, где площадь КА (S_1 – 1-я группа, S_2 – 2-я группа, S_3 – 3-я группа, S_4 – 4-я группа) мы имеем существенные различия. Сводная таблица всех 4-х выборок площадей квазиаттракторов S_i ($i=1, 2, 3, 4$) для этих 4-х групп представлена в табл. 5 (для всех 25-ти человек в каждой группе из 4-х), где величины S_i представлены в условных единицах (у.е.).

Таблица 5

Значения площадей квазиаттракторов S_i (в у.е.) кардиоинтервалов для 4-х групп женщин (в у.е.)

№ п/п	Площади квазиаттракторов КИ			
	S_1 у.е.	S_2 у.е.	S_3 у.е.	S_4 у.е.
1	69600	28500	15300	15300
2	190400	48300	88800	40000
3	67500	22500	28500	21600
4	52500	44200	175500	24700
5	76800	42500	48000	37800
6	48000	34000	19800	65000
7	37500	22000	39100	11700
8	22800	33000	59400	39900
9	95200	57500	148000	28800
10	187200	98800	56700	19500
11	43200	138600	32300	34200
12	140000	15000	48600	14400
13	64800	32300	115200	28800
14	52900	103600	36800	47500
15	42000	61600	72600	85800
16	63800	48000	28000	12000
17	68400	45600	111600	14300
18	57200	89900	20800	19200
19	68200	27200	47500	46000
20	40800	122400	38000	33000
21	50000	125800	92400	27000
22	32200	83700	22500	14400
23	52500	30400	55000	32300
24	180000	32500	69600	16800
25	57200	28800	75600	18200
<i>Me</i>	57200	44200	48600	27000

Таблица 6

Парные сравнения значений площадей квазиаттракторов кардиоинтервалов четырех групп женщин по непараметрическому U -критерию Мана-Уитни

	1	2	3	4
1	0	0,06	0,22	0,00*
2	0,06	0	0,67	0,00*
3	0,22	0,67	0	0,00*
4	0,00*	0,00*	0,00*	0

Примечание: 1 – женщины без ЭМП до 35 лет; 2 – женщины без ЭМП после 35 лет; 3 – женщины с ЭМП до 35 лет; 4 – женщины с ЭМП после 35 лет; * – выборки статистически различаются при $p < 0,05$

Статистические сравнения всех этих выборок площадей квазиаттракторов S_i представлены в матрице в виде табл. 6. Из этой таблицы следует, что 1-я группа от 2-й отличается не существенно (по p критерию Манна-Уитни p чуть превысило критический уровень 0,5 т.е. $p_{12}=0,06$). Однако 4-я группа по площадям S для КА отличается существенно от всех первых трех групп.

Таким образом, статистическое сравнение выборок параметров КИ двух возрастных групп (до 35 лет и старше 35 лет) при парном сравнении в каждом кластере (т.е. без воздействия ЭМП – 1-й кластер и с воздействием ЭМП – 2-й кластер) не показывают статистически достоверных различий (имеется различие между 1-й группой и 2-й, но эти группы разного возраста и разные кластеры). Однако параметры КА дают значимое различие при парном (для двух возрастов) сравнении. С учетом того, что все выборки КИ у каждого человека хаотично изменяются (при многократных повторях измерений КИ, подряд), то при измерениях КИ мы должны отдавать предпочтение в сравнительных расчетах (при сравнении разных возрастных групп) именно расчетам параметров КА (у нас это площади S для КИ), а не статистическому сравнению выборок (как это делалось до настоящего времени).

Еще более различимые результаты мы получаем, если выполнять индивидуальные оценки КИ. В этом случае на фоне хаоса статистических функций распределения $f(x_i)$ для КИ (это проявляется в неравенстве $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$) для подряд получаемых выборок j и $j+1$ выборки) мы всегда наблюдали устоявшееся значение чисел k (пар матриц парного сравнения выборок КИ) при расчете матриц, подобных табл. 1 и табл. 2 (при многократных повторях выборок).

Очевидно, что мы подходим к границе возможностей применения стохастики в оценке возрастных изменений любых параметров гомеостаза. Сейчас это определяется как неопределенность 2-го типа (хаотические изменения статистических функций распределения $f_j(x_i)$). Одновременно мы можем наблюдать и неопределенность 1-го типа, когда выборки x_i (у нас это КИ в табл. 3 и табл. 4) могут совпадать [5-11].

Выводы:

1. Параметры гомеостаза, конкретно – параметры сердечно-сосудистой системы человека, демонстрируют хаотичную динамику регистрируемых подряд выборок (например, КИ) у одного того же человека при подряд регистрируемых диагностических признаках x_i . В этой связи возникают трудности стохастического сравнения выборок x_i для разных возрастных групп (это классифицируется как неопределенность второго типа). Из-за проблемы выбора «правильной» выборки x_i (любая получаемая выборка будет уникальной).

2. Расчет параметров КА (площадей S для КИ) дает различие между группами с разными возрастными. Особенно это характерно для старшей возрастной группы женщин, находящихся в условиях воздействия ЭМП. В рамках новой теории хаоса-самоорганизации это можно квалифицировать как ускорение процесса старения (такие параметры КА характерны для лиц старше 50 лет), т.к. по отношению к лицам до 35 лет (без воздействия ЭМП) мы имеем двукратное уменьшение площади квазиаттрактора (Me для $S_1=57200$ у.е. при сравнении с Me для $S_2=27000$ у.е.).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ р_урал_а 15-41-00034.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Добрынина И.Ю., Горленко Н.П., Ельников А.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Стохастическая и хаотическая оценка состояния параметров сердечнососудистой системы испытуемых в условиях дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 24–29.
2. Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Даянова Д.Д., Берестин Д.К. Параметры квазиаттракторов в оценке стационарных режимов биологических динамических систем с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 1. С. 134–137.
3. Башкатова Ю.В., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Мороз О.А. Хаотическая динамика параметров кардиоинтервалов испытуемого до и после физической нагрузки при повторных экспериментах // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 39–45.
4. Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Ключ Л.Г. Термодинамика в эффекте Еськова – Зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 18–25.
5. 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.
6. Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Даянова Д.Д., Берестин Д.К. Параметры квазиаттракторов в оценке стационарных режимов биологических динамических систем с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 1. С. 134–137.

7. Еськов В.В., Гараева Г.Р., Ватамова С.В., Горленко Н.П., Кошечев В.П. Возрастная эволюция организма человека как движение квазиаттракторов // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 4. С. 11–20.
8. Еськов В.В., Горбунов Д.В., Григоренко В.В., Шадрин Г.А. Анализ миограмм с позиций стохастичности и теории хаоса-самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 32–38.
9. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №1. С. 143–152.
10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. К проблеме самоорганизации в биологии и психологии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 174–181.
11. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Развитие психологии и психофизиологии в аспекте третьей парадигмы естествознания // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 187–194.
12. Живогляд Р.Н., Данилов А.Г., Алексеенко Я.В. Параметры вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью с дислипидемией в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 31–39.
13. Пригожин И. Конец определенности. Ижевск: РХД, 2001. 216 с.
14. Русак С.Н., Филатова О.Е., Бикмухаметова Л.М. Неопределенность в оценке погодноклиматических факторов на примере ХМАО – Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 15–19.
15. Филатова Д.Ю., Горбунов Д.В., Эльман К.А., Ворошилова О.М. Теорема Гленсдорфа – Пригожина в оценке параметров кардиоинтервалов школьников при широтных перемещениях // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 24–30.
16. Филатова О.Е., Даниелян В.В., Сологуб Л.И., Филатов М.А., Ярмухаметова В.Н. Три типа систем в природе и новые методы изучения биосистем в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 21–23.
17. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Соколова А.А., Еськов В.В., Эльман К.А. Сердечно-сосудистая система аборигенов и пришлого женского населения Севера РФ: модели и возрастная динамика // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 43–49.
18. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В. Биофизика сложных систем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 9–17.
19. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 7–9.
20. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 7–14.
21. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 1. С. 12–14.
22. Хадарцев А.А., Сидорова И.С., Еськов В.М., Морозов В.Н., Сапожников В.Г., Хритинин Д.Ф., Волков В.Г., Глотов В.А., Гусейнов А.З., Карасева Ю.В., Купеев В.Г., Гусак Ю.К., Папшев В.А., Гранатович Н.Н., Рачковская В.А., Руднева Н.С., Сергеева Ю.В., Тутаева Е.С., Хапкина А.В., Чибисова А.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 4. Обработка информации, системный анализ и управление (общие вопросы в клинике, в эксперименте): Монография / Под ред. Хадарцева А.А. и Еськова В.М. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 238 с.

References

1. Bashkatova YV, Dobrynina IY, Gorlenko NP, El'nikov AV, Khadartseva KA, Fudin NA. Stokhasticheskaya i khaoticheskaya otsenka sostoyaniya parametrov serdechnososudistoy sistemy ispytuemykh v usloviyakh dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Stochastic and Chaotic assessment of the parameters of the cardiovascular system tested in a dosage of exercise]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014; 21(4):24-9. Russian.
2. Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Dayanova DD, Berestin DK. Parametry kvaziattraktorov v otsenke statsionarnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh sistem s pozitsiy kompartmentno-klasterного podkhoda [Parameters quasi-attractors in the evaluation of stationary regimes of dynamical systems with biological products kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):134-7. Russian.
3. Bashkatova YV, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, Moroz OA. Khaoticheskaya dinamika parametrov kardiointervalov ispytuemogo do i posle fizicheskoy nagruzki pri povtornykh eksperimentakh [Chaotic

dynamics of cardio test parameters before and after exercise in repeated experiments]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):39-45. Russian.

4. Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TY, Klyus LG. Termodinamika v effekte Es'kova – Zinchenko pri izuchenii statsionarnykh sostoyaniy slozhnykh biomeditsinskikh sistem [Thermodynamics in effect Eskova - Zinchenko in the study of stationary states of complex biomedical systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):18-25. Russian.

5. Es'kov VV, Garaeva GR, Sinenko DV, Filatova DY, Tret'yakov SA. Kinematicheskie kha-rakteristiki dvizheniyakvaziattraktorov v otsenke lechebnykh effektivov kinezoterapii [The kinematic characteristics of quasi-attractors in the evaluation of therapeutic effects of kinesotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):128-36. Russian.

6. Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Dayanova DD, Berestin DK. Parametry kvaziattraktorov v otsenke statsionarnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh sistem s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [Parameters of quasi-attractors in the evaluation of stationary regimes of dynamical systems with biological products compartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):134-7. Russian.

7. Es'kov VV, Garaeva GR, Vatamova SV, Gorlenko NP, Koshcheev VP. Vozrastnaya evolyutsiya organizma cheloveka kak dvizhenie kvaziattraktorov [Age evolution of the human body as a movement of quasi-attractors]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(4):11-20. Russian.

8. Es'kov VV, Gorbunov DV, Grigorenko VV, Shadrin GA. Analiz miogramm s pozitsiy stokhastiki i teorii khaosa-samoorganizatsii [Analysis from the standpoint of myogram Stochastics and chaos theory, self-organization]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):32-8. Russian.

9. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivnosti kinematicheskoy kharakteristiki vektora sostoyaniya organizma [The problem of evaluating the effectiveness of the kinematic characteristics of the vector state of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.

10. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE. K probleme samoorganizatsii v biologii i psikhologii [On the problem of self-organization in biology and psychology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):174-81. Russian.

11. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE. Razvitie psikhologii i psikhofiziologii v aspekte tret'ey paradigmy estestvoznaniya [The development of psychology and psychophysiology in the third aspect of natural science paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):187-94. Russian.

12. Zhivoglyad RN, Danilov AG, Alekseenko YV. Parametry vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu s dislipidemiye v usloviyakh Severa RF [The parameters of the autonomic nervous system in patients with hypertension and dyslipidemia under Russian North]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):31-9. Russian.

13. Prigozhin I. Konets opredelennosti [The end of certainty]. Izhevsk: RKhD; 2001. Russian.

14. Rusak SN, Filatova OE, Bikmukhametova LM. Neopredelennost' v otsenke pogodno-klimaticheskikh faktorov na primere KhMAO – Yugry [The uncertainty in the assessment of climatic factors on the example of Khanty-Mansiysk - Ugra]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):15-9. Russian.

15. Filatova DY, Gorbunov DV, El'man KA, Voroshilova OM. Teorema Glensdorfa – Prigozhina v otsenke parametrov kardiointervalov shkol'nikov pri shirotnykh peremeshcheniyakh [Theorem Glansdorff - Prigogine in assessing cardio parameters of schoolboys at latitudinal displacements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):24-30. Russian.

16. Filatova OE, Danielyan VV, Sologub LI, Filatov MA, Yarmukhametova VN. Tri tipa sistem v prirode i novye metody izucheniya biosistem v ramkakh tret'ey paradigmy [Three types of systems in nature and new methods of studying biological systems in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):21-3. Russian.

17. Filatova OE, Khadartseva KA, Sokolova AA, Es'kov VV, El'man KA. Serdechno-sosudistaya sistema aborigenov i prishlogo zhenskogo naseleniya Severa RF: modeli i vozrastnaya dinamika [Cardiovascular system and aboriginal alien female population of the Russian Federation of the North: the model and age dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):43-9. Russian.

18. Filatova OE, Khadartseva KA, Filatova DY, Zhivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of complex systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):9-17. Russian.

19. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergitiki [Cellular technology from the standpoint of synergy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):7-9. Russian.

20. Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [The parameters of the cardiovascular system of pupils in the conditions of sanatorium treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):7-14. Russian.

21. Khadartsev AA, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;1:12-4. Russian.

22. Khadartsev AA, Sidorova IS, Es'kov VM, Morozov VN, Sapozhnikov VG, Khritinin DF, Volkov VG, Glotov VA, Guseynov AZ, Karaseva YV, Kupeev VG, Gusak YK, Papshev VA, Granatovich NN, Rachkovskaya VA, Rudneva NS, Sergeeva YV, Tutaeva ES, Khapkina AV, Chibisova AN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 4. Obrabotka informatsii, sistemnyy analiz i upravlenie (obshchie voprosy v klinike, v eksperimente): Monografiya [System analysis, management and information processing in biology and medicine. Part 4. Information processing, systems analysis and administration (general questions at the clinic, in the experiment): Monograph]. Pod red. Khadartseva AA. i Es'kova VM. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В., Филатов М.А., Иляшенко Л.К., Филатова Д.Ю. Возрастные изменения организма женщин Югры в условиях влияния факторов северного производства // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-1.pdf> (дата обращения: 15.12.2016). DOI: 12737/23744.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ У ТРЕНИРОВАННОГО ИСПЫТУЕМОГО

И.В. МИРОШНИЧЕНКО*, Д.В. БЕЛОШЧЕНКО**, М.В. ТРУСОВ**, О.М. ВОРОШИЛОВА**

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»,
ул. Советская, 6.2, г. Оренбург, Оренбургская область, 460000, Россия
**БУ ВО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры»,
пр. Ленина, 1, г. Сургут, 628403, Россия, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Аннотация. С позиции теории хаоса-самоорганизации изучены многократные повторы параметров кардиоинтервалов у тренированных испытуемых до и после физической нагрузки. Для всех полученных выборок кардиоинтервалов был выполнен сравнительный статистический анализ, рассчитаны площади и объемы квазиаттракторов, а также построены матрицы попарного сравнения и фазовые портреты. Установлено, что любая дозированная физическая нагрузка ведет к перестройке в механизме регуляции кардиоинтервалов в направлении усиления хаоса. Об этом свидетельствует как анализ регистрации 15-ти повторов кардиоинтервалов у испытуемого (результат «совпадений» пар получается сходным: 11,4% (до нагрузки) и 8,5% (после нагрузки) от общего числа сравниваемых пар, которые относятся к общей генеральной совокупности, так и изменения значения объемов и площадей квазиаттракторов, которые показывают статистически достоверные различия выборок и их кратное уменьшение после физической нагрузки у тренированных испытуемых. Для лиц нетренированных наблюдается обратная картина.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, физическая нагрузка, фазовое пространство, квазиаттрактор.

THE INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE PARAMETERS OF CARDIOINTERVALS IN PHYSICALLY FIT SUBJECT

I.V. MIROSHNICHENKO*, D.V. BELOSHCHENKO**, M.V. TRUSOV**, O.M. VOROSHILOVA**

*Orenbursky State University, Str. Sovetskaya 6.2, Orenburg, 460000, Russia
**Surgut State University, Lenina str., 1, Surgut, 628403, Russia, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Abstract. From the standpoint of chaos and self-organization theory a multiple repetitions of cardiointervals parameters in physically fit subjects before and after exercise have been studied. A comparative statistical analysis was performed for all obtained samples of cardiointervals. Areas and volumes of quasi-attractors have been calculated as well as matrix of pairwise comparisons and phase portraits have been constructed. It's been determined that any dosed physical load leads to restructuring in mechanism of regulation of cardiointervals towards chaos. This is evidenced by both the analysis and registration of 15 repetitions of cardiointervals of test subjects: the number of pairs of "coincidences" reached the same: 11,4% (before loads) and 8,5% (after loads) of the total number of comparison pairs respect to complete population, and changes in the value of volumes and areas of the quasi-attractor, which show statistically significant differences of samples and their fold reduction after physical loads in physically fit subjects. And for non- physically fit test subjects reverse tendency is observed.

Key words: cardiointervals, exercise, phase space, quasi-attractor.

Введение. Изучение функционального состояния организма человека, а также степени физической подготовленности представляет особый интерес в рамках теории хаоса и самоорганизации, что позволяет прогнозировать их возможные изменения и получать важную информацию о текущей динамике исследуемых функций. Любая значительная физическая нагрузка вызывает у человека реакцию, которая существенно зависит от уровня физической подготовленности [1, 4]. Исследования показывают, что именно при выполнении физической нагрузки мы получаем более полную характеристику функционального состояния вегетативной нервной системы и *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека. Малейшие нарушения в этих системах отражают наиболее ранние метаболические и гемодинамические сдвиги, являются фактором, предопределяющим характер изменений работоспособности и степень выраженности изменений в состоянии здоровья [3, 9]. Положительное воздействие физических упражнений на ССС обусловлено их тонизирующим влиянием, способствующим повышению уровня протекания всех физиологических процессов [2, 7].

В этой связи несомненный интерес вызывает изучение поведения параметров ССС – *кардиоинтервалов* (КИ) у тренированного испытуемого в ответ на дозированную физическую нагрузку. Это пред-

ставляет особый научно-практический интерес для оценки механизмов адаптации и для понимания принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа, *complexity* [8, 17].

Цель исследования – изучение влияния дозированной физической нагрузки на параметры *кардиоинтервалов* в режиме многократных повторений у тренированного испытуемого с помощью статистического анализа и новых методов *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС).

Объекты и методы исследования. Исследование включало в себя изучение влияния динамической нагрузки на параметр ССС, а именно – значение КИ у испытуемых, занимающихся игровым видом спорта (баскетболом) 14 лет и проживающих на Севере РФ более 23 лет. Регистрация КИ производилась до и после физической нагрузки в режиме многократных повторений в течение двух недель (2016 г.).

Обследование испытуемого производили с помощью пульсоксиметра (ЭЛОКС-01 М, г. Самара). Регистрацию пульсовой волны осуществляли специальным фотооптическим датчиком, который крепили на дистальную фалангу указательного пальца левой руки, в положении сидя. В течение 5 мин по 15 раз до и после динамической нагрузки (стандартизированная проба 30 приседаний за 20 сек.) при помощи программы «*ELOGRAPH*» в режиме реального времени фиксировались файлы с КИ. Изучалось влияние динамической нагрузки на параметры ССС с одновременным построением гистограммы распределения длительности КИ [14-18].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «*Statistica 6.1*». Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования в зависимости от распределения производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL* [8, 10, 18].

Так же был выполнен расчет параметров *квазиаттракторов* (КА) поведения вектора состояния системы $x(t)$ в фазовом пространстве состояний [1, 3, 4, 14]. Рассчитывались площади и объемы КА. Для этих целей динамика КИ быстрым преобразованием Фурье представлялась в виде *амплитудно-частотной характеристики* (АЧХ) и строились фазовые портреты, где в качестве первой фазовой координаты $x1=x1(t)$ использовались сами КИ, а вторая фазовая координата $x2=x2(t)=dx/dt$ являлась скоростью изменения $x1(t)$. Определение параметров КА основано на расчетах вариационных размахов Δx , для каждой координаты вектора $x(t)$ [3-6, 9, 10, 18].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований и статистической обработки данных были получены матрицы парных сравнений выборок (табл. 1), которые демонстрируют число пар совпадений (k). При использовании непараметрического критерия Вилкоксона были получены многочисленные таблицы, в которых представлены результаты сравнения значений КИ для 15-ти серий повторов выборок КИ по 15 выборок в каждой серии. В качестве примера представлены результаты обработки данных значений КИ тренированного испытуемого (ЩКП) до физической нагрузки в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 1). Эти повторы измерений КИ производили для проверки эффекта Еськова-Зинченко (в психофизиологии) [2, 11-13, 16-18] относительно состояния ССС, как базовой *функциональной системы организма* (ФСО).

В табл. 1 есть только один поддиагональный элемент с $p>0,05$. Это означает, что из 105 разных пар сравнения КИ только у одной пары (подряд) возможно совпадение двух выборок КИ. Характерно, что все статистические функции распределения $f(x)$ выборок *кардиоинтервалов* показывают хаос (почти нет подряд повторений). Здесь k – это число пар выборок, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности. Из табл. 1 следует, что k имеет небольшие значения ($k=12$) для тренированного испытуемого до физической нагрузки [13]. Подобные результаты были получены и при сравнении всех 15-ти серий выборок (по 15 в каждой) *кардиоинтервалов* после физической нагрузки испытуемого (табл. 2). В этом случае увеличилось число K с $p>0,05$ на поддиагональных элементах (до 4-х), но общее число k снизилось до $k_2=9$. Это показывает усиление доли хаоса в целом.

Результат попарного сравнения всех 15-ти серий по 15 выборок в каждой серии значений *кардиоинтервалов* у тренированного испытуемого после физической нагрузки показал, что дозированное физическое воздействие значимо влияет на параметры КИ практически во всех выборках. Все серии показали уменьшение k после нагрузки [3-7]. В целом для КИ тренированного испытуемого характерно небольшое значение k (до нагрузки ~12, после ~9), но при напряжении организма доля стохастики незначительно уменьшается (k снижается). Точно также уменьшаются и сами значения площадей и объемов КА параметров КИ после дозированной физической нагрузки (табл. 3.)

Таблица 1

Уровни значимости (p) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров кардиоинтервалов тренированного испытуемого до физической нагрузки при повторных экспериментах ($k=12$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*WilcoxonSignedRanksTest*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		.00	.00	.00	.00	.17	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.08	.00	.00
2	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.23	.00	.00	.00	.00	.00
3	.00	.00		.27	.00	.00	.11	.00	.04	.00	.00	.76	.00	.00	.00
4	.00	.00	.27		.00	.00	.00	.00	.01	.00	.09	.00	.00	.00	.00
5	.00	.00	.00	.00		.00	.25	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.01	.12
6	.17	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.18	.00	.00
7	.00	.00	.11	.00	.25	.00		.00	.00	.00	.06	.00	.00	.00	.00
8	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.11	.00
9	.00	.00	.04	.01	.00	.00	.00	.00		.00	.03	.00	.00	.00	.00
10	.00	.23	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00
11	.00	.00	.00	.09	.00	.00	.06	.00	.03	.00		.00	.00	.00	.00
12	.00	.00	.76	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00
13	.08	.00	.00	.00	.00	.18	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00
14	.00	.00	.00	.00	.01	.00	.00	.11	.00	.00	.00	.00	.00		.00
15	.00	.00	.00	.00	.12	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

Таблица 2

Уровни значимости для попарных сравнениях 15-ти выборок параметров кардиоинтервалов тренированного испытуемого после физической нагрузки при повторных экспериментах ($k=9$), помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*WilcoxonSignedRanksTest*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.52	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
2	.00		.00	.92	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
3	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.31	.00	.00	.00	.00
4	.00	.92	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
5	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
6	.00	.00	.00	.00	.00		.30	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.21	.00
7	.00	.00	.00	.00	.00	.30		.00	.00	.00	.00	.07	.00	.00	.00
8	.52	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00
9	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.81	.00	.00	.00	.00	.00
10	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.81		.00	.00	.00	.00	.00
11	.00	.00	.31	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00		.60	.00	.00	.00
12	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.07	.00	.00	.00	.60		.02	.00	.00
13	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.02		.41	.00
14	.00	.00	.00	.00	.00	.21	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.41		.00
15	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	

*Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

В ходе статистической обработки данных были получены сводные количественные характеристики результатов изменения значений параметров квазиаттракторов КИ. При этом мы рассчитывали площади КА регистрируемых КИ для всех многократных повторов испытуемых до и после физической нагрузки. Расчет площади $S_{КА}$ (в общем случае объема V_G , т.к. $x_3=dx_2/dt$) производился на основе общей

формулы: $V_G^k = \prod_{i=1}^m D_i^k$, где D_i^k представляли вариационные размахи по каждой x_i координате. В це-

лом, хоть любой динамический отрезок для координат $x_1(t)$ и $x_2(t)$ в фазовом пространстве неповторим и невоспроизводим [3-7, 9-12], но это движение хаотическое в пределах ограниченных объёмов ФПС – квазиаттракторов, динамику которых можно изучать в рамках ТХС [14, 16-18]. На основе полученного

вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$ нами определялись площади S или объемы полученных КА V_G по формуле: $S_G^{max} \geq \Delta x_1 \times x_2 \geq S_G^{min}$, где Δx_1 – вариационный размах величины КИ, а Δx_2 – его скорость изменения, для всех полученных выборок КИ. В результате исследований был установлен ряд закономерностей в рамках ТХС, что представляется в табл. 3.

Таблица 3

Результаты статистической обработки значений площадей ($Z \times 10^4$ у.е.) квазиаттракторов параметров кардиоинтервалов у тренированного испытуемого до и после физической нагрузки при повторных исследованиях испытуемого ЩКП

№ 15		Значение площадей КА – $Z \times 10^4$ (у.е.)	
		до воздействия	после воздействия
X_{cp}		15,8	4,55
W_{cp}		0,53	0,93
P_{cp}		0,00	0,04
Процентили %	$50_{cp}, Me$	6,96	4,75
	$5_{cp}, \%$	0,12	0,14
	$95_{cp}, \%$	57,1	8,96

Примечание: W – критерий Шапиро-Уилка (*Shapiro-Wilk*) для проверки типа распределения признака; p – достигнутый уровень значимости, полученный в результате проверки типа распределения по критерию Шапиро-Уилка (критическим уровнем значимости принят $p < 0,05$). X_{cp} – средние арифметические значения; Me – медиана (5%; 95%) для описания асимметричных распределений использована медиана, а в качестве мер рассеяния процентили (5-й и 95-й).

Из табл. 3 следует, что динамика средних значений площадей тренированного испытуемого до и после физической нагрузки изменяется закономерно на уменьшение. При этом мы рассчитывали площади и объемы квазиаттракторов регистрируемых КИ для всех многократных повторов наблюдений испытуемых до и после физической нагрузки. Поскольку дискретные значения параметров КИ имеют распределение, отличное от нормального (тип распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка), то данные представлялись в виде медианы и интерпроцентильного размаха [3-7]. Интерпроцентильный размах указывается в виде 5 и 95% процентилей. Данная таблица показывает, что средние значения площадей уменьшаются после физической нагрузки на 11,25 у.е. Это говорит о формировании состояния адекватной мобилизации испытуемого. При этом такая динамика состояния адекватной мобилизации испытуемого может быть изучена в рамках ТХС как кинематика (скорость изменения $S_2/S_1 < 0,05$).

Для наглядной оценки хаотической динамики параметров КА кардиоинтервалов были построены фазовые портреты. Характерный (типичный) пример фазового портрета тренированного испытуемого до и после дозированной физической нагрузки представлен на рис. 1, где наблюдается резкое снижение площади КА после физической нагрузки. Это является важной характеристикой адаптационных закономерностей поведения хаотической динамики кардиоинтервалов у лиц с хорошей физической подготовкой и может характеризовать степень физической подготовленности и отличие спортсмена от человека без физической подготовки.

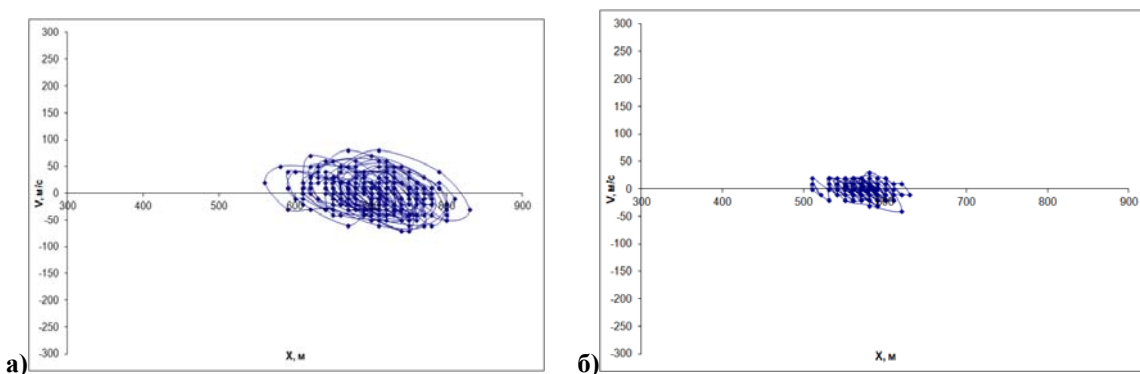


Рис. 1. Фазовые траектории КА сигнала x_1 на плоскости с координатами x_1, x_2 – скорость изменения $x_1, x_2 = x_2(t) = dx_1/dt$. а) конфигурация квазиаттрактора до физической нагрузки $S_{KA} = 40,5 \times 10^4$ у.е.; б) изменения конфигурации квазиаттрактора после физической нагрузки $S_{KA} = 11,23 \times 10^4$ у.е.

Таким образом, дозированная физическая нагрузка изменяет значения параметров КИ. Об этом свидетельствуют как изменения значения площадей и объемов КИ, так и уменьшение числа k совпадений у тренированного испытуемого после дозированной физической нагрузки при повторных экспериментах. Использование запатентованных методов показало, что расчет параметров КА *сердечно-сосудистой системы* показывает индивидуальное различие по параметрам КИ, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость, а также оценивать степень тренированности (или детренированности) испытуемых.

Заключение. Методы математического моделирования параметров ССС тренированного испытуемого в многомерном фазовом пространстве состояний (в сочетании с традиционными детерминистско-стохастическими методами) в виде парных сравнений выборок КИ и построения матриц (15×15) обеспечивают получение объективной информации о функциональном состоянии и степени адекватности реакций организма на дозированную физическую нагрузку. Установленные различия в значениях *квазиаттракторов* параметров КИ у тренированного испытуемого, демонстрируют уменьшение значения площадей КА. Одновременно изменяется и число k пар совпадений выборок КИ при их повторных измерениях. Реакция на физическую нагрузку говорит о формировании состояния адекватной мобилизации испытуемого, что отсутствует в динамике поведения ССС у испытуемых без физической подготовки.

Литература

1. 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.
2. Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Ключ Л.Г. Термодинамика в эффекте Еськова – Зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 18–25.
3. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикина О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трех возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 9. С. 50–55.
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., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14.
6. Еськов В.М., Нанченко Е.А., Козлова В.В., Климов О.В., Майстренко Е.В. Параметры квазиаттракторов поведения вектора состояния организма пловцов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 24–26.
7. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
8. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.
9. 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.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности лечения на основе кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 143–152.
11. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова – Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 34–43.
12. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.
13. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Еськов В.В. Понятие эволюции Гленсдорфа-Пригожина и проблема гомеостатического регулирования в психофизиологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. № 1. С. 3–24.
14. Майстренко Е.В., Газя Г.В., Болтаев А.В., Шиляева О.С. Параметры сердечно-сосудистой системы организма женщин – работников нефтегазового комплекса, в условиях действия промышленных электромагнитных волн // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 21–27.

15. Филатова О.Е., Соколова А.А., Мороз О.А., Однолеткова С.В. Нейро-ЭВМ в изучении параметров variability сердечного ритма женского коренного и некоренного населения Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 13–21.

16. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Соколова А.А., Еськов В.В., Эльман К.А. Сердечно-сосудистая система аборигенов и пришлого женского населения Севере РФ: модели и возрастная динамика // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 43–49.

17. 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://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.

18. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 7–14.

References

1. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [A new method for identification of chaotic and stochastic parameters of ecological environment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):39-41. Russian.

2. Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TY, Klyus LG. Termodinamika v effekte Es'kova – Zinchenko pri izuchenii statsionarnykh sostoyaniy slozhnykh biomeditsinskikh system [Thermodynamics in effect Eskova - Zinchenko in the study of stationary states of complex biomedical systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):18-25. Russian.

3. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoy naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups of the indigenous population of Ugra]. Ekologiya cheloveka. 2015;9:50-5. Russian.

4. Dobrynina IY, Gorbunov DV, Kozlova VV, Sinenko DV, Filatova DY. Osobennosti kardiointervalov: khaos i stokhastika v opisaniy slozhnykh biosistem [Features cardio chaos and stochastic in the description of complex biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):19-26. Russian.

5. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.

6. Es'kov VM, Nanchenko EA, Kozlova VV, Klimov OV, Maystrenko EV. Parametry kvaziattraktorov povedeniya vektora sostoyaniya organizma plovtsov [Parameters quasi-attractors behavior of the organism of the state vector]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):24-6. Russian.

7. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Fractal patterns of human development and humanity on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

8. Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosa-samoorganizatsii [Models of chaos in physics and chaos theory, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.

9. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Filatova DY. Sravnitel'naya kharakteristika vozrastnykh izmeneniy serdechno-sosudistoy sistemy naseleniya Severa RF [Comparative characteristics of age-related changes in the cardiovascular system of the Russian population of the North]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):15-20. Russian.

10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivnosti lecheniya na osnove kinematicheskoy kharakteristiki vektora sostoyaniya organizma [The problem of evaluating the effectiveness of the treatment on the basis of the kinematic characteristics of the vector state of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.

11. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova – Zinchenko oprovergaet predstavleniya I.R. Prigogine, JA. Wheeler i M. Gell-Mann o determinirovannom khaose biosistem – complexity [Effect Eskova - Zinchenko denies representation IR Prizhogine, J. and M. Vneeler Gel Mann of deterministic chaos of biological systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):34-43. Russian.

12. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheniy s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of movement from the point of chaos theory - self]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.

13. Zinchenko YP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponyatie evolyutsii Glensdorfa-Prigozhina i problema gomeostatsicheskogo regulirovaniya v psikhofiziologii [The concept of evolution Glansdorff-Prigogine and pro-

homeostatic regulation problem in psychophysiology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-24. Russian.

14. Maystrenko EV, Gazya GV, Boltaev AV, Shilyaeva OS. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy organizma zhenshchin – rabotnikov neftegazovogo kompleksa, v usloviyakh deystviya promyshlennykh elektromagnitnykh voln [The parameters of the cardiovascular system of the body of women - workers of oil and gas, in terms of industrial action of electromagnetic waves]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(4):21-7. Russian.

15. Filatova OE, Sokolova AA, Moroz OA, Odnoletkova SV. Neyro-EVM v izuchenii parametrov variabelnosti serdechnogo ritma zhenskogo korenno i nekorenno naseleniya Yugry [Neuro-computer in the study of para-meters HRV female indigenous and non-indigenous population of Ugra]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(4):13-21. Russian.

16. Filatova OE, Khadartseva KA, Sokolova AA, Es'kov VV, El'man K.A. Serdechno-sosudistaya sistema aborigenov i prishlogo zhenskogo naseleniya Severe RF: modeli i voznrastnaya dinamika [Cardiovascular system and alien Aboriginal female population of the North of the Russian Federation: the model and age dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):43-9. Russian.

17. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa [Five principles of the functioning of complex systems, the third type of system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410.

18. Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [The parameters of the cardiovascular system of pupils in the conditions of sanatorium treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):7-14. Russian.

Библиографическая ссылка:

Мирошниченко И.В., Белощенко Д.В., Трусов М.В., Ворошилова О.М. Влияние физической нагрузки на параметры кардиоинтервалов у тренированного испытуемого // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-2.pdf> (дата обращения: 19.12.2016). DOI: 12737/23743.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ
ВЫБОРОК КАРДИОИНТЕРВАЛОВ. ОСНОВЫ ХАОТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ
ПАРАМЕТРОВ КРС

В.В. ЕСЬКОВ

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru

Аннотация. Последние 100-200 лет существует устойчивое мнение, что стохастика и различные статистические методы объективно представляют параметры кардио-респираторной системы человека, как и другие параметры организма в целом. Однако еще в 1947 году М.А. Бернштейн высказал гипотезу о «повторении без повторений» в биомеханике, которая сейчас в психофизиологии получила подтверждения в виде эффекта Еськова-Зинченко. Вместе с тем, этот эффект сейчас распространяется и на любые параметры гомеостаза организма человека. Демонстрация (иллюстрация) такой неустойчивости возможно на примере многократно полученных выборок параметров кардиоинтервалов (и других параметров гомеостаза) всей кардио-респираторной системы человека. В рамках новой теории хаоса-самоорганизации предлагается новый метод расчета матриц парных сравнений выборок кардиоинтервалов для оценки физиологического статуса организма человека, оценки изменения его гомеостаза. Доказывается статистическая неустойчивость статистических функций $f(x)$, спектральных плотностей сигнала, автокорреляций.

Ключевые слова: гомеостаз, кардиоинтервал, *complexity*.

THE ABSENCE OF STATISTICAL STABILITY IN RR-INTERVALS OF HUMAN BODY

V.V. ESKOV

Surgut State University, Str. Lenina, 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

Abstract. For the last 100-200 years is a perception that the stochastic and statistical methods objectively represent the parameters of the cardio-respiratory system of human as well as other parameters of the body. However, in 1947 N.A. Bernstein presented hypothesis "repetition without repetition" in biomechanics, which is now received confirmation in psychophysiology in the form of Eskov-Zinchenko effect. However, the effect now applies to all parameters of homeostasis of human body. Demonstration of such instability becomes possible by example of repeatedly obtained samples of cardiointervals parameters (and other parameters of homeostasis) in entire cardio-respiratory system. The method of calculation of pairwise comparison matrices of cardiointervals samples in assessment of physiological status of human body, assessing changes in its homeostasis has been presented within the framework of new theory of chaos-self-organization. The statistical instability of statistical functions $f(x)$, signal spectral density, autocorrelations has been proven.

Key words: homeostasis, cardiointervals, *complexity*.

Введение. В 1997 г. основоположник термодинамики неравновесных систем (в физике живых систем) *I.R. Prigogine* выступил с манифестом об окончании эпохи определенности в изучении сложных систем – *complexity*. В обобщающей монографии (по его словам – это труд нескольких десятков лет) «*The End of Certainty. Time Chaos and the New Laws of Nature*» [12] нобелевский лауреат декларировал завершение эпохи детерминизма (детерминистской определенности) в изучении сложных биосистем – *complexity*. Однако *I.R. Prigogine* декларировал конец определенности в физике живых систем именно с позиции детерминизма Ньютона-Лейбница-Пуанкаре. При этом он пытался доказать успешность применения стохастики и динамического хаоса в изучении и моделировании сложных биосистем – *complexity*. Одновременно с *I.R. Prigogine* еще один нобелевский лауреат *M. Gell-Mann* и *J.A. Wheeler* декларировали возможность применения стохастики и моделей динамического хаоса в изучении *complexity* (*M. Gell-Mann*) и эмерджентных систем (*J.A. Wheeler*) [6-8].

Однако реальная динамика сложных биосистем (*complexity* и эмерджентных систем) оказалась иной. Сложные гомеостатические системы демонстрируют отсутствие не только детерминистской устойчивости их вектора состояния системы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ и моделей в виде различных уравнений (речь идет о всем функциональном анализе), но и отсутствие статистической устойчивости любых параметров x_i любой гомеостатической биосистемы. Сейчас мы декларируем отсутствие статистической (а заодно и невозможность применения моделей динамического хаоса Лоренца) устойчивости в динамике

поведения сложных гомеостатических систем. Причем это касается не только биосистем, но и любых процессов в неживой природе (например, метеопараметров окружающей среды или климата планеты Земля).

На смену детерминистской и стохастической неопределенности (неопределенности параметров гомеостатических систем) приходит новая трактовка устойчивости (гомеостаза) и эволюции сложных эмерджентных систем – систем третьего типа по *J.A. Wheeler* [6, 8, 9].

1. Предпосылки возникновения новой третьей парадигмы в биомедицине. Следует отметить, что нашими предшественниками были два выдающихся ученых 20-го века, работы которых не вызвали интереса у их современников и последователей. Фактически, они были преданы забвению на всем этом периоде (около 70-ти лет). Речь идет о работе Н. А. Бернштейна в 1947 г. и публикации *W. Weaver* в 1948 г. («*Science and complexity*») В своем замечательном труде («О построении движений») Н.А. Бернштейн впервые выдвинул гипотезу о повторении без повторений в биомеханике и психологии. Речь шла об участии пяти различных регуляторных систем в организации любого двигательного акта (*A, B, C, D, E* по Н.А. Бернштейну). При этом российский психолог и физиолог пытался сказать о невозможности совершения одинакового двигательного акта, о его неповторимости. Однако, из-за критики теории рефлекса И.П. Павлова, все его представления были преданы забвению на долгие 70 лет.

Одновременно (1948 г.) *W. Weaver* выступил с декларацией о существовании в природе различных систем третьего типа (СТТ). Сейчас эти системы, в рамках разрабатываемой третьей парадигмы [2-8], мы относим к системам детерминистского типа (первого типа), стохастического типа (второго типа) и системам третьего типа (*organized complexity*). Последние (СТТ – *complexity*) мы в рамках третьей парадигмы выделили в отдельный, особый класс, т.е. их невозможно описать в рамках как детерминистских моделей (в рамках функционального анализа), так и в рамках стохастических моделей (в рамках стохастики, включая и динамический хаос Лоренца) [7-11].

Таким образом, Н.А. Бернштейн и *W. Weaver* были первыми учеными, которые постарались высказать сомнения о возможностях применения современных (традиционных) подходов в описании особых, новых гомеостатических систем – СТТ (или *complexity*, эмерджентных систем). Однако их высказывания и представления дальше декларации и гипотез не пошли. Эти двое ученых не представили экспериментальных данных, и ими не были построены математические модели таких особых СТТ – *complexity*, особых систем с эффектом «повторения без повторений».

За последние 50 лет (начиная с первых расчетов в 1968 г.) группе ученых Сургутского университета удалось доказать это экспериментально и построить определенные модели и теорию (мы ее назвали теорией хаоса-самоорганизации – ТХС), которые позволили описывать сложные гомеостатические системы и моделировать динамику их поведения. В области психологии и биомеханики такие эксперименты были представлены как эффект Еськова-Зинченко [8-10, 16-18], а в целом (в биомедицине) сейчас разрабатывается общая теория гомеостатических систем [3-17].

Это потребовало пересмотра наших глобальных представлений о гомеостазе и эволюции сложных биосистем – СТТ и необходимости разработки новых моделей и теорий, которые бы смогли описать хаос и самоорганизацию *complexity*. Подчеркнем, что для СТТ, гомеостатических систем – речь идет именно об их современном представлении, т.е. хаос и самоорганизация у СТТ сосуществуют непрерывно и взаимосвязано. Это две стороны одного и того же процесса – процесса жизни, особого существования сложных биосистем [1-10].

Таким образом, речь идет сейчас о хаососложности (совместном поддержании хаоса и порядка) в СТТ, о создании ТХС [3-11]. Напомним, что известный историк науки *J. Horgan* выступил с критикой синергетики (как теории хаососложности), и он был частично прав. Хаотичность, теория хаоса для СТТ (ТХС) не может базироваться на современном детерминистском подходе (функциональном анализе) и на современном стохастическом анализе (стохастике и теории динамического хаоса Лоренца-Арнольда). Сейчас речь может идти о третьей парадигме, о новом понимании *complexity* (и хаососложности в трактовке *J. Horgan*), о новом понимании гомеостаза и эволюции любых биосистем, которые имеют особую структуру организации и управления. В первую очередь к таким структурам относятся функциональные системы организма (ФСО) человека. Их попытался представить и описать выдающийся российский физиолог П. К. Анохин в 30-х годах 20-го века. Однако теория ФСО (математическая, формализованная) так и не была построена, несмотря на то, что *N. Winer* пытался это сделать (вместе с П. К. Анохиным) в общей структуре кибернетики [8, 9, 17].

На сегодня, биокибернетика и теория ФСО несколько приостановили свое развитие именно по причине отсутствия адекватных моделей поведения сложных биосистем (СТТ – *complexity*). Биологи, медики и математики (биофизики) заключили негласное соглашение, которое предполагает игнорирование несовпадения моделей биопроцессов (например, динамики ФСО) с процессами в живой природе. Считается, что любая математическая модель способна описать реально протекающие процессы в биологии или медицине, если эта модель базируется на статистике

Однако действительность оказывается иной. Любая математическая модель (в рамках функционального анализа, т.е. в виде дифференциальных, разностных, интегральных и других уравнений) несет разовый, ретроспективный смысл. Это означает, что если мы пронаблюдали процесс, получили его динамику и затем построили конкретное уравнение (или хотя бы идентифицировали параметры уже существующей модели), то при этом мы действительно можем получить уравнение или функцию ($y=y(x)$), которая как-то описывает динамику конкретного биологического, психологического, экологического или медицинского процесса. Но эта конкретная модель будет иметь разовую аппликацию. Повторение этого же самого процесса (движения у Н.А. Бернштейна) не гарантируют, что уже построенная модель будет описывать новый процесс.

До настоящего времени такая ситуация всех устраивала, т.к. априори считалось, что если повторять процессы или даже просто регистрировать параметры биосистемы, находящейся в одном гомеостазе несколько раз, то мы хоть и не повторим произвольного попадания в исходную точку $x(t_0)$ в фазовом пространстве состояний, то хоть сможем повторить выборку этих $x(t)$. Если будем многократно регистрировать $x(t)$ в некотором устойчивом гомеостазе, то до настоящего времени в биологии, медицине, психологии, экологии считалось, что экспериментатор может свободно повторить любую выборку $x(t_0)$ для любой гомеостатической системы. Это было устоявшейся догмой всей биомедицины, биофизики, физики живых систем и всей современной науки. Особенно это касается любых параметров *кардио-респираторной системы* (КРС) и *кардиоинтервалов* (КИ) в частности [3-12].

Отметим, что сам *W.B. Cannon* не придерживался представлений о гомеостазе как о статическом состоянии. Еще в 1937 году он поддерживал представления неустойчивости гомеостаза, возможности изменения параметров биосистемы, параметров вектора состояния биосистемы $x(t)$. Но вот в каких пределах существует эта неустойчивость, где эти границы – на этот вопрос ни *Cannon*, ни Бернштейн, ни *Prigogine* так и не дали ответа. Все они считали, что получить в явном виде стационарные режимы, для вектора $x(t)$, невозможно в общем случае (т.е. получить для СТТ $dx/dt=0$ – это весьма проблемно), но все были уверены, что на фоне $dx/dt \neq 0$ мы можем получить статистическую устойчивость. Это означает, что для одной и той же биосистемы, находящейся в одном и том же гомеостазе (неизменное биологическое или психологическое состояние человека), мы можем для двух выборок (на коротких интервалах времени $\Delta t_1 = \Delta t_2$, следующих друг за другом) получить две одинаковые статистические функции распределения. В медицине для КРС это было догмой последние 100-150 лет.

До настоящего времени это являлось центральной догмой всех наук о жизни: биологии, медицины, биохимии, экологии и др. наук о живых системах (включая и социологию, политологию). Однако, действительность оказалась иной. Если *I.R. Prigogine* в монографии «*The end of certainty...*» провозглашал окончание функционального анализа (детерминистских моделей) в описании сложных биосистем, то сейчас мы декларируем стохастическую неопределенность в описании любой СТТ – *complexity* (любых гомеостатических систем). В рамках статистических функций распределения $f(x)$, различных статистических характеристик – *спектральных плотностей сигнала* (СПС), *автокорреляционных функций* $A(t)$, фрактальной размерности и т.д. в описании. СТТ-*complexity* – мы не можем наблюдать их статистическую устойчивость [3-11, 14-17].

Это означает, что стохастику невозможно использовать для описания СТТ-*complexity*, это означает, что любые стохастические модели имеют разовый, уникальный характер. Они имеют ретроспективное значение, т.е. мы получили выборку x_i и определили ее статистическую функцию $f_j(x_i)$ на некотором интервале времени Δt_j , то на следующем интервале времени Δt_{j+1} мы получим другую выборку $\{x_i\}$ для этой же самой, гомеостатической системы. При этом организм человека или животного будет находиться в одинаковом состоянии и на интервале Δt_j , и на интервале Δt_{j+1} , однако мы не сможем два раза подряд (произвольно) получить две одинаковые (в смысле равенства их статистических функций распределения $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$) выборки одного и того же параметра x_i организма животного или человека. Гомеостаз СТТ-*complexity* имеет другой смысл статичности (устойчивости).

Любая полученная выборка x_i , любые ее статистические функции распределения $f_j(x_i)$ не могут быть дважды произвольно повторены. Мы имеем статистическую неустойчивость любых параметров гомеостаза. В настоящем сообщении мы представляем иллюстрации гомеостатичности на примере *кардио-респираторной системы* (КРС) человека, нашей одной из главнейших (важных) для жизни организма человека ФСО (по П.К. Анохину). При этом в настоящее время это все было доказано и для любых других систем [2-11]. Мы сейчас декларируем конец определенности не детерминистской теории (как у *I.R. Prigogine* [12]), а конец определенности для стохастического подхода, для всей стохастики, которую невозможно использовать для описания любых гомеостатических систем, СТТ-*complexity*, в частности, в настоящем сообщении речь идет о КРС, о хаосе параметров x_i для КРС [2, 3, 13-19].

2. **Что такое конец определенности в стохастике?** Итак, *W. Weaver* и *M.A. Bernstein* были первыми учеными, которые как-то пытались выделить неопределенность в описании сложных биосистем. При этом *I.R. Prigogine* в 1997 г. декларировал конец определенности в изучении живых систем с позиций детерминизма и математического редукционизма [12]. Однако до настоящего времени два нобелев-

ских лауреата (*M. Gell-Mann, I.R. Prigogine*) были твердо уверены, что стохастика (включая и детерминированный хаос) ослабла. На этих же позициях стоял *J.A. Wheeler*.

N.A. Bernstein и *W. Weaver* декларировали границы возможностей современной науки в описании СТТ – *complexity*. Центральная догма современной науки (мы живем в стохастическом мире) и мы сами (наш организм, психика, работа нейросетей мозга) является стохастическими системами, для которых можно представить их описание в рамках стохастических функций распределения (т.е. в виде $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$) для любого интервала времени Δt_j , т.е. времени наблюдения биосистемы, находящейся в гомеостазе. Однако 50 лет назад мы усомнились в этой догме сначала при изучении работы нейросетей мозга, работы системы регуляции дыхания, затем системы регуляции сердца и далее в биомеханике в виде эффекта Еськова – Зинченко в (психологии и психофизиологии [4, 8-11]).

Суть этих сомнений кроется именно в нарушении этой догмы, т.е. в высказывании, что для двух подряд полученных выборок любого x_i вектора $x_i(t)$, описывающего гомеостаз, можно получить $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$. Рассмотрим некоторый пример с вариативностью КРС – системой регуляции ритма сердца. Существует тысячи (и даже миллионы) статей, где ученые регистрируют КИ, например последовательность *кардиоинтервалов* $x_1=x(t)$, и для регистрируемых выборок находят статистические функции распределения $f(x_i)$ и их статистические характеристики (АЧХ, $A(t)$, фрактальные размерности и т.д.). Во всех этих случаях для этих разовых выборок полученные $f(x)$, АЧХ, $A(t)$, и т.д. считаются реальными, адекватными для описания состояния системы регуляции КРС (эти выборки, их $f(x)$, АЧХ и т.д. считают репрезентативными).

Однако это не соответствует действительности. Если многократно, подряд, у одного и того же человека измерять (по рекомендации ассоциации кардиологов) значения КИ не менее 5 минут, а затем сравнить полученные выборки между собой, то выявляются четкие закономерности. Их всегда три. Первая и главная: число пар сравнения выборок КИ не превышает 15-18% от общего числа пар сравнения. Во-вторых, вероятность p совпадения выборок полученных подряд, т.е. для j -й и $j+1$ -й выборки не превышает для КИ 0,01, т.е. $p<0,01$. В-третьих, оказывается, что если группа подбирается почти однородной (одинакового пола, возраста, без патологий КРС), то число k пар сравнений выборок существенно не различается. Что для одного человека при N повторях, что для группы из N человек (тогда для каждого из группы одна выборка) при регистрации КИ (подряд, непрерывно) существенно не различаются. Число K для группы из N человек и для одного человека (при 15-ти повторях регистрации КИ) будет приблизительно одинаковыми (табл. 1 и табл. 2).

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок кардиоинтервалов испытуемого ГДВ (число повторов измерений $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0,05$, число совпадений $k=17$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19	0.33	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.48	0.00	0.91	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.48		0.00	0.86	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.03	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.40	0.84	0.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.05	0.91	0.86	0.00		0.04	0.00	0.00	0.00	0.13	0.08	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.05		0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.00	0.02		0.56	0.63	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.84	0.00	0.01	0.56		0.99	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.00	0.63	0.99		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.19	0.00	0.02	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00		0.55	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.33	0.00	0.03	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.55		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	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		0.00
15	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	0.00	

На сегодня мы обследовали более 20000 человек (больных и здоровых) и получили более одного миллиона выборок КИ, для которых везде соблюдаются указанные выше закономерности из трех условий. Для иллюстрации сказанному представим три характерные таблицы. В табл. 1 мы приводим типичную матрицу парных сравнений выборок $N=15$, т.е. регистрировались подряд не менее 300 КИ (время регистрации не менее 5 минут) в каждой выборке, а число этих выборок было 15. Далее, строилась мат-

рица парных сравнений, содержащая 225 пар, из которых независимых пар было всего 105 (диагональные элементы исключались, а оставшиеся 210 пар делились пополам из-за симметрии этой матрицы по диагонали). В табл. 1 мы имеем $k_f=17$, что из 105 различных пар не превышает 16% пар совпадений выборок КИ (такие две выборки по критерию Вилкоксона $p>0,05$ можно отнести к одной генеральной совокупности). Это означает крайне низкую долю стохастичности в работе сердца вообще (процент стохастичности около 16%, остальные выборки все разные) и у конкретного человека (при повторных измерениях) в частности.

Отметим, что в табл. 1 мы имеем $k_s=4$ из всех $k=17$, где (выборки 3-4, 8-12) подряд полученные выборки КИ могут показать совпадение двух соседних выборок КИ. Это очень редкая матрица, обычно $k_s<2$ и тогда вероятность P совпадений подряд полученных выборок для КИ обычно $p<0,03$. Это и есть доля стохастичности (справедливость статистики) в медицине. Напомним, что доверительная вероятность начинается обычно с $p>0,95$. В табл. 2 для сравнения представлена матрица (15×15), которая составлена при сравнении 15-ти выборок КИ для 15-ти разных испытуемых, находящихся приблизительно в одинаковых физиологических и психического состояниях (одного пола и возраста). Очевидно, что число пар совпадений выборок $k_2=20$ (при $k_s=5$), что существенно не отличается от предыдущей таблицы 1, где $k_f=17$. Это демонстрирует статистическое подобие систем регуляции кардиоритма у всех людей, если они физиологически существенно не различаются. В этом случае мы будем говорить об исходном (подобном) гомеостазе одного человека или группы людей. Более того число наддиагональных элементов, у которых совпадают две соседние выборки (мы обозначили это как $k_{s,}$) для разных людей даже получилось выше, чем для одного человека, находящегося в одном гомеостазе (там $k_s=4$ в табл. 1). Получается, что разные люди даже стохастически более близки, чем один человек (для самого себя) [8-11, 14-16].

Таблица 2

Матрица парных сравнений выборок кардиоинтервалов группы испытуемых из 15 человек, использовался критерий Краскела-Уоллиса (уровень значимости $p<0.05$, число совпадений $k=20$)

	1 R:1569,2	2 R:2655,7	3 R:2710,1	4 R:3044,4	5 R:151,01	6 R:1051,8	7 R:741,24	8 R:2402,1	9 R:1074,3	10 R:2320,7	11 R:2019,3	12 R:2653,9	13 R:1355,1	14 R:1174,4	15 R:3209,3
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	1.00		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	0.06		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	0.14		0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.93	0.15	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	1.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00	0.39	1.00	0.00
10	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	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	0.19		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	1.00	1.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.98	0.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00
13	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.18	0.00	0.00	0.39	0.00	0.00	0.00		1.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.00		0.00
15	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	0.00	

Поскольку в рамках эффекта Еськова-Зинченко [16] ставится под сомнение статистическая устойчивость получаемых выборок КИ, то были отдельно выполнены исследования по многократному повторению регистрации выборок КИ у одного и того же человека или больных групп разных людей (различий в КРС у них особых нет). В этом случае для одного человека мы получали 15 матриц подобных табл. 1 у одного и того же испытуемого при регистрации подряд 15-ти выборок в каждой серии наблюдения. Всего получилось 15 матриц по 15 выборок в каждой для каждого испытуемого (в каждой выборке мы имели по 300 кардиоинтервалов, т.е. время регистрации было не менее 5 минут), все эти 15 матриц представили свои k в табл. 3.

Как показали такие многократные наблюдения для каждого испытуемого, имеется некоторая статистическая устойчивость по значению k , если выборки регистрировать приблизительно в одно и то же время, в одних и тех же условиях. Имеет значение время суток (регистрация утром, днем, вечером или ночью). В этих случаях мы наблюдаем увеличение разброса по k , но в целом имеется некоторая стати-

стическая закономерность распределения k_n , где n – номер серии измерения ($n=1, 2, \dots, 15$). Характерный пример такого распределения k_n для одного испытуемого во всех 15-ти сериях наблюдений (по 15 выборок из 300 КИ в каждой серии) представлен в табл. 3.

Таблица 3

Таблица распределения числа пар совпадений парного сравнения k для 15-ти серий по 15 измерений кардиоинтервалов в каждой серии

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	< k >
k	17	18	15	14	18	17	15	19	16	13	17	16	14	18	16	16.2

Таким образом, более 20000 испытуемых показывают, в целом, значения k , которые не выходят за пределы 20-25% (обычно $k < 17\%$), что составляет крайне малую величину и показывает низкую роль статистической закономерности в генерации КИ системой *регуляции ритма сердца* (КРС). А сейчас в доказательной медицине пытаются перейти от доверительной вероятности $\beta_1=0,95$ к $\beta_2=0,99$ (и даже выше). Однако у нас такие вероятности не поднимаются обычно выше $\beta_3=0,2$. Это можно представить как статистически незначимые совпадения получаемых выборок вообще, а для подряд полученных выборок величина $p < 0,03$, что является крайне низким значением [13-19].

Однако $\beta_3=0,2$ касается просто числа совпадений пар (хаотическое совпадение выборок) k и речь не идет о получении двух выборок подряд (!). Получить статистическое совпадение для любой j -й и $j+1$ -й выборки КИ задача почти невозможная, особенно для *электромиограмм* (ЭМГ), *треморграмм* (ТМГ) и *электроэнцефалограмм* (ЭЭГ). Обычно частота такого события (причем оно возникает спонтанно, хаотически) $p^* < 0,01$ (довольно часто в 225-ти выборках КИ мы имеем $p^* < 0,02$). С позиций стохастики это невозможное событие, т.к. существует правило трех сигм – 3σ (когда x_i выходит за пределы 3σ) и частота такого события для нормального распределения не превышает $p=0,003$.

Такие редкие события (с частотой $p > 0,003$) отбрасываются и расчет должен повториться заново. У нас очень часто $p_3 < 0,001$ для выборок ЭМГ, ЭЭГ и ТМГ при их парном сравнении, когда две статистические функции распределения показывают равенство ($f_j(x_i) = f_{j+1}(x_i)$). Следуя логике статистики надо отбрасывать эти выборки как недостоверные (с чем тогда останемся?). Обычно мы наблюдаем неравенство (с частотой $p > 0,95$, $p > 0,99$ или даже $p > 0,999$), т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$. Это доказывает отсутствие статистической устойчивости для выборок КИ и невозможность применения расчетов статистических функций распределения $f(x_i)$ для диагностики состояния КРС как у здоровых людей, так и у больных (пациентов). Возникает закономерный вопрос: с чем тогда до настоящего времени работает биология, физиология, медицина?

3. Поведение статистических характеристик параметров КРС. Следует отметить, что у всех 20000 испытуемых (и в их почти один миллион выборок) почти не наблюдается нормальное распределение КИ для этих выборок (по 5 минут регистрации КИ). Частота того, что выборка КИ может иметь распределение Гаусса, не превышает 1-2% из всех исследованных выборок. Это еще одна иллюзия в биологии и медицине (четвертая по счету особенность КРС). В этих случаях мы использовали непараметрические распределения и эти непараметрические распределения применялись не только для расчета выборок x_i и построения их статистических функций распределения, но и для расчета параметров статистических характеристик КИ. В частности, в этом параграфе мы представим примеры расчета спектральных плотностей сигнала и их статистических сравнений по критерию Вилкоксона и по расчету автокорреляций $A(t)$. Как и в предыдущем случае использовалась система многократных повторений выборок КИ (по 15 выборок в каждой из 15-ти серий наблюдений). Для этих 225 выборок КИ строились матрицы сравнения статистических функций распределения спектральных плотностей сигнала и их $A(t)$.

Производились расчеты и для одного человека при 15-ти повторях и при 225-ти повторях (при 15-ти сериях КИ с 15-ю выборками КИ в каждой серии). Во всех этих расчетах результаты были получены приблизительно схожими с расчетом статистических функций распределения самих КИ. Строились матрицы парного сравнения СПС и $A(t)$ по 15-ти выборкам в каждой матрице и определялись числа k совпадений СПС и $A(t)$. Сразу отметим, что для КИ значения k были несколько выше чем для $f(x_i)$ по критерию Вилкоксона (когда $p > 0,05$). Однако, в любом случае, эти значения k не превышали 25-30% от общего числа пар сравнения выборок.

Для примера представим характерные таблицы, подобные табл. 1 из представленного выше материала. В табл. 4 мы демонстрируем матрицу парного сравнения СПС при 15-ти повторях по критерию Вилкоксона ($p > 0,05$). Очевидно, что число $k_{\text{спс}}=29$, что несколько больше числа k_I для $f(x_i)$. В табл. 5 мы представляем матрицу парных сравнений выборок для автокорреляций $A(t)$ при 15-ти повторных регистрациях. В этом случае $k_A=28$.

Таблица 4

Матрица парного сравнения выборок спектральных плотностей сигнала - СПС кардиоинтервалов от одного испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$, число совпадений $k=29$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.12	0.13	0.00	0.37
3	0.00	0.00		0.01	0.15	0.07	0.74	0.15	0.07	0.00	0.00	0.00	0.02	0.06	0.00
4	0.22	0.00	0.01		0.10	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.96	0.00
5	0.00	0.00	0.15	0.10		0.00	0.25	0.27	0.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.17	0.00
6	0.00	0.07	0.07	0.00	0.00		0.02	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.83	0.00	0.47
7	0.00	0.00	0.74	0.00	0.25	0.02		0.31	0.06	0.00	0.00	0.00	0.19	0.03	0.00
8	0.00	0.00	0.15	0.00	0.27	0.06	0.31		0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00
9	0.03	0.00	0.07	0.07	0.96	0.00	0.06	0.00		0.00	0.00	0.00	0.01	0.78	0.00
10	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.10	0.00	0.00	0.00
11	0.23	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	0.12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.13	0.02	0.00	0.00	0.83	0.19	0.35	0.01	0.00	0.00	0.00		0.00	0.32
14	0.00	0.00	0.06	0.96	0.17	0.00	0.03	0.00	0.78	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.37	0.00	0.00	0.00	0.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	0.00	

Таблица 5

Матрица парного сравнения выборок автокорреляций $A(t)$ кардиоинтервалов от одного испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$, число совпадений $k=28$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.04	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00	0.07	0.53	0.00	0.37
2	0.05		0.81	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.65	0.00	0.00	0.01
3	0.15	0.81		0.00	0.43	0.00	0.00	0.00	0.77	0.02	0.00	0.00	0.81	0.24	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.01	0.00	0.79	0.48	0.00	0.44	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.62	0.43	0.01		0.00	0.01	0.04	0.28	0.00	0.00	0.82	0.19	0.06	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	0.01	0.11
7	0.00	0.00	0.00	0.79	0.01	0.00		0.27	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.48	0.04	0.00	0.27		0.01	0.84	0.04	0.04	0.00	0.00	0.00
9	0.20	0.49	0.77	0.00	0.28	0.00	0.00	0.01		0.02	0.00	0.58	0.94	0.34	0.01
10	0.00	0.01	0.02	0.44	0.16	0.00	0.09	0.84	0.02		0.01	0.04	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.36	0.05	0.00	0.01		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.07	0.65	0.64	0.00	0.82	0.00	0.00	0.04	0.58	0.05	0.00		0.38	0.10	0.01
13	0.53	0.49	0.81	0.00	0.19	0.00	0.00	0.00	0.94	0.00	0.00	0.38		0.00	0.04
14	0.51	0.24	0.24	0.00	0.06	0.01	0.00	0.00	0.34	0.00	0.00	0.10	0.38		0.10
15	0.37	0.01	0.00	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.04	0.10	

Очевидно, что как для СПС, так и для автокорреляций $A(t)$, мы не можем получить статистическую устойчивость их распределения. Подряд получаемые статистические характеристики КИ у одного и того же испытуемого не имеют статистической устойчивости. Более того, для СПС и $A(t)$ обычно мы получаем число k_s пар (подряд полученных выборок КИ) совпадающих, т.е. для которых $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$, не более 2-3 единиц. Это меньше, чем для самих КИ. Все это доказывает отсутствие статистической устойчивости параметров КРС для подряд регистрируемых выборок.

Поскольку и разные люди (при их сравнении) дают аналогичный результат, то возникает глобальный вопрос для медицины: как сравнить параметры КРС разных людей, если с позиции ТХС они похожи друг на друга? Ответ на этот вопрос дает нам расчет параметров квазиаттракторов отдельного человека и группы людей, находящихся в разных физиологических условиях [3-8, 13-19].

Выводы:

1. Основу третьей парадигмы и ТХС составляет проблема определенности и неопределенности биосистем-*complexity* (СТТ), которая в итоге сводится к проблеме порядка и беспорядка в оценке и моделировании *complexity*. На этом фоне все еще отсутствует понимание особенностей (а их сейчас 5) и принципов организации биосистем, принципиальной невозможности их описания в рамках детерминизма, стохастики и детерминированного хаоса Арнольда-Тома.

2. Функции распределения $f(x)$, энтропия E и др. статистические (термодинамические) подходы весьма спорно использовать для описания СТТ. Однако, созданные новые методы и подходы, объединяющие стохастику и хаос СТТ, обеспечивают в ряде случаев получение информации о состоянии особых биосистем. Таким образом, становится возможным объединить усилия основоположников синергетики (*H. Haken*) и теории *complexity* – эмерджентности (*I.R. Prigogine, M. Gell-Mann, J.A. Wheeler* и др.) в рамках третьей парадигмы и ТХС в деле описания и моделирования свойств сложных биосистем. При этом главная проблема такого объединения – это проблема описания гомеостаза, гомеостатических систем (*complexity*).

Литература

1. Адайкин В.И., Еськов В.М., Зилов В.Г., Логинов С.И., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Новые информационно-системные подходы и парадигмы в клинической кибернетике // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, №5. С. 32–39.
2. Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Даянова Д.Д., Берестин Д.К. Параметры квазиаттракторов в оценке стационарных режимов биологических динамических систем с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 1. С. 134–137.
3. Башкатова Ю.В., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Мороз О.А. Хаотическая динамика параметров кардиоинтервалов испытуемого до и после физической нагрузки при повторных экспериментах // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 39–45.
4. Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Ключ Л.Г. Термодинамика в эффекте Еськова – Зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 18–25.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Третьякова С.А. Разработка новых методов идентификации параметров порядка – основная задача современного системного синтеза и синергетики в целом // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №1. С. 193–196.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №1. С. 143–152.
7. Еськов В.М., Вохмина Ю.В., Шерстюк Е.С. Групповая и индивидуальная динамика биопотенциалов мышц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 26–33.
8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.
9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. К проблеме самоорганизации в биологии и психологии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 174–181.
10. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Развитие психологии и психофизиологии в аспекте третьей парадигмы естествознания // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 187–194.
11. Живогляд Р.Н., Данилов А.Г., Алексеенко Я.В. Параметры вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью с дислипидемией в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 31–39.
12. Пригожин И. Конец определенности. Ижевск: РХД, 2001. 216 с.
13. Русак С.Н., Филатова О.Е., Бикмухаметова Л.М. Неопределенность в оценке погодноклиматических факторов на примере ХМАО – Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 15–19.
14. Филатова Д.Ю., Горбунов Д.В., Эльман К.А., Ворошилова О.М. Теорема Гленсдорфа – Пригожина в оценке параметров кардиоинтервалов школьников при широтных перемещениях // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 24–30.
15. Филатова О.Е., Даниелян В.В., Сологуб Л.И., Филатов М.А., Ярмухаметова В.Н. Три типа систем в природе и новые методы изучения биосистем в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 21–23.

16. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Соколова А.А., Еськов В.В., Эльман К.А. Сердечно-сосудистая система аборигенов и пришлого женского населения Севера РФ: модели и возрастная динамика // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 43–49.
17. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В. Биофизика сложных систем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 9–17.
18. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 7–9.
19. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 7–14.

References

1. Adaykin VI, Es'kov VM, Zilov VG, Loginov SI, Filatova OE, Khadartsev AA. Novye informatsionno-sistemnye podkhody i paradigmy v klinicheskoy kibernetike [New information systems approaches and paradigms in clinical cybernetics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(5):32-9. Russian.
2. Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Dayanova DD, Berestin DK. Parametry kvaziattraktorov v otsenke statsionarnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh sistem s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [Parameters quasi-attractors in the evaluation of stationary regimes of dynamical systems with biological products kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(1):134-7. Russian.
3. Bashkatova YV, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, Moroz OA. Khaoticheskaya dinamika parametrov kardiointervalov ispytuemogo do i posle fizicheskoy nagruzki pri povtornykh eksperimentakh [Chaotic dynamics of cardio test parameters before and after exercise in repeated experiments]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):39-45. Russian.
4. Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TY, Klyus LG. Termodinamika v effekte Es'kova – Zinchenko pri izuchenii statsionarnykh sostoyaniy slozhnykh biomeditsinskikh sistem [Thermodynamics in effect Eskova - Zinchenko in the study of stationary states of complex biomedical systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):18-25. Russian.
5. Es'kov VM, Filatova OE, Tret'yakova SA. Razrabotka novykh metodov identifikatsii parametrov porjadka – osnovnaya zadacha sovremennogo sistemnogo sinteza i sinergetiki v tselom [Development of new methods for identifying the order of the parameters - the main task of the modern system of synthesis and synergy in general]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(1):193-6. Russian.
6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivnosti kinematicheskoy kharakteristiki vektora sostoyaniya organizma [The problem of evaluating the effectiveness of the kinematic characteristics of the vector state of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.
7. Es'kov VM, Vokhmina YV, Sherstyuk ES. Gruppovaya i individual'naya dinamika biopotentsialov myshts [Group and individual dynamics of muscle biopotentials]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):26-33. Russian.
8. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheniy s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of movement from the point of chaos theory - self]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.
9. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE. K probleme samoorganizatsii v biologii i psikhologii [On the problem of self-organization in biology and psychology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):174-81. Russian.
10. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE. Razvitie psikhologii i psikhofiziologii v aspekte tret'ey paradigmy estestvoznaniya [The development of psychology and psychophysiology in the third aspect of natural science paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):187-94. Russian.
11. Zhivoglyad RN, Danilov AG, Alekseenko YV. Parametry vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu s dislipidemiye v usloviyakh Severa RF [The parameters of the autonomic nervous system in patients with hypertension and dyslipidemia under Russian North]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):31-9. Russian.
12. Prigozhin I. Konets opredelennosti [The end of certainty]. Izhevsk: RKhD; 2001. Russian.
13. Rusak SN, Filatova OE, Bikmukhametova LM. Neopredelennost' v otsenke pogodno-klimaticheskikh faktorov na primere KhMAO – Yugry [The uncertainty in the assessment of climatic factors on the example of Khanty-Mansiysk - Ugra]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):15-9. Russian.
14. Filatova DY, Gorbunov DV, El'man KA, Voroshilova OM. Teorema Glensdorfa – Prigozhina v otsenke parametrov kardiointervalov shkol'nikov pri shirotnykh peremeshcheniyakh [Theorem Glansdorff - Prigogine in assessing cardio parameters of schoolboys at latitudinal displacements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):24-30. Russian.

15. Filatova OE, Danielyan VV, Sologub LI, Filatov MA, Yarmukhametova VN. Tri tipa sistem v prirode i novye metody izucheniya biosistem v ramkakh tret'ey paradigmy [Three types of systems in nature and new methods of studying biological systems in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):21-3. Russian.

16. Filatova OE, Khadartseva KA, Sokolova AA, Es'kov VV, El'man KA. Serdechno-sosudistaya sistema aborigenov i prishlogo zhenskogo naseleniya Severa RF: modeli i vozrastnaya dinamika [Cardiovascular system and aboriginal alien female population of the Russian Federation of the North: the model and age dynamics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):43-9. Russian.

17. Filatova OE, Khadartseva KA, Filatova DY, Zhivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of complex systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):9-17. Russian.

18. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergitiki [Cellular technology from the standpoint of synergy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):7-9. Russian.

19. Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [The parameters of the cardiovascular system of pupils in the conditions of sanatorium treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):7-14. Russian.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В Экспериментальное подтверждение статистической неустойчивости выборок кардиоинтервалов. Основы хаотической регуляции параметров КРС // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-3.pdf> (дата обращения: 20.12.2016). DOI: 12737/23738.

СТОХАСТИЧЕСКИЙ И ХАОТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕРТЕБРОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ВИЗУАЛЬНОЙ АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЫ БОЛИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫХ БОЛЕЙ

В.М. ЕСЬКОВ*, А.Г. ТОМЧУК*, В.А. ШИРОКОВ**

* БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия
** ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»,
ул. Репина, 3, Екатеринбург, Свердловская обл., 320014, Россия

Аннотация. Предпринята попытка доказать эффективность нестандартного для России метода лечения болевого синдрома при поясничном остеохондрозе. Проведено сравнительное исследование эффективности фармакотерапии и тракционного лечения, с применением тех же методов в сочетании с методами психотерапии. В исследовании участвовало 150 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 50 человек в каждой. Одним из основных критериев выбора пациентов для исследования являлся длительный болевой анамнез с ранее неэффективным, длительным лечением различными стандартными схемами, применяемыми в поликлиниках и стационарах. Эффективность лечения оценивалась путем проведения хаотического анализа основных параметров, имеющих значимость при данной патологии, таких как боль и вертеброневрологические показатели. Выявлено преимущество комплексного подхода в лечении хронических мышечно-скелетных болей.

Ключевые слова: боль, миофасциальный триггер, тракция, хаос, стохастика, квазиаттрактор.

STOCHASTIC AND CHAOTIC ANALYSIS OF INDICATORS VERTEBRONEUROLOGICAL AND VISUAL ANALOG SCALE PAIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN

V.M. ESKOV*, A.G. TOMCHUK*, V.A. SHIROKOV**

* Surgut State University, str. Lenina, 1, Surgut, 628400, Russia
** Ural State Medical Academy, Str. Repin, 3, Ekaterinburg, Sverdlovsk region, 320014, Russia

Abstract. It was presented the attempt of scientific proving of nonstandard method for nociceptor syndrome of spinal osteochondroz (in Russia). We present the comparison between pharmacotherapy and tractioned manipulation effectiveness and the same methods with addition of psychotherapy methods. It was investigated 50 patients which were divided on 3 groups (with 50 patients in every group). The main criteria for such dividing were nociceptive anamnesis with previously therapies according to standard schemes (usually applied in hospital). The effectiveness of such methods was calculated according to new methods of chaotic dynamic of diagnostic parameters for such pathology (such as nociception, and vertebrology parameters). It was demonstrated the complex therapies (our methods) in comparison with other methods of such diseases (more usually introduced in clinic).

Key words: pain, myofascial trigger traction, chaos, stochastics, quasiattractor.

Введение. Боль в нижней части спины является самой частой причиной обращения за медицинской помощью, обуславливая временную нетрудоспособность работающего населения и инвалидизацию [17]. Основными факторами риска при таких патологиях являются гиподинамия и психоэмоциональные перегрузки, которые повышают риск развития хронизации болевого синдрома [4, 5, 8, 19, 22].

Проблема хронического болевого синдрома усугубляется неэффективностью хирургического лечения. Так «синдром неудачно прооперированного позвоночника» отмечается в 5-28% случаев. В ряде случаев это даже усиливает ипохондрию пациента с дальнейшим развитием катастрофизации боли [4, 5, 19, 22]. Все это выливается в затяжные изменения настроения, от гипотимии до дисфории, с дальнейшим переходом в депрессивное состояние. Из выше сказанного можно сделать вывод, что традиционно применяемые методы лечения боли не дают достаточного эффекта, т.к. не представляется возможным воздействие на все звенья патогенеза хронических мышечно-скелетных болей у данного контингента больных [4, 5, 19, 20, 22].

Известный факт, что в основе боли в опорно-двигательном аппарате при остеохондрозе позвоночника лежат патологические механизмы: воспаление, отек и мышечное напряжение. Если боль сопутствует диско-радикулярному конфликту, то воспаление носит характер локального асептического аутоим-

мунного воспаления. Кроме того, если в патологический процесс вовлечен нервный корешок, включаются механизмы невропатического болевого синдрома, что является более вязким и трудно преодолимым состоянием, нежели ноцицептивная боль. Такое состояние встречается как при диско-невральном конфликте, так и при различных туннельных синдромах, зачастую имитирующих диско-радикулярный конфликт. В том и другом случае подходы к лечению имеют как общие моменты, так и отличия [5, 19, 22].

Гиподинамия, изменение биомеханики организма, длительное воздействие внешних неблагоприятных факторов на организм, приводит к выраженному хроническому напряжению в мышцах с дальнейшим формированием миофасциальных триггеров. Миофасциальные триггеры – это участки мышечной ткани (чаще веретенообразной, овальной или округлой формы), болезненные при пальпации. При воздействии неблагоприятных факторов накапливающие отек и воспаление, чрезмерное мышечное напряжение. Со временем мышца изменяет свою структуру, в её толще формируется фиброз, тем самым уменьшается амплитуда натяжения и сокращения мышцы и процесс движения в ней становится еще более болезненным. Существует мнение, что миофасциальный триггер является одним из самых вязких и трудно поддающихся лечению патологических состояний, вовлекающих мягкие ткани, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Стоит обратить внимание, что по разным литературным данным триггеры сопутствуют боли в опорно-двигательном аппарате в 70-95% случаев, в особенности при хроническом болевом синдроме. При воздействии острых или хронических психоэмоциональных перегрузок, все обладатели миофасциальных триггеров отмечают усиление боли от умеренной до выраженной. В свою очередь ипохондрическая фиксация на своем состоянии еще больше усиливает и укрепляет боль в организме, что является центральным механизмом боли [4, 5, 19, 21-22].

Не стоит забывать и о клинически значимом спондилоартрозе, который в большинстве случаев сочетается с болями при остеохондрозе позвоночника. Таким образом, боль в нижней части спины является одной из важных проблем патологии позвоночника.

В этой связи нами была поставлена следующая цель исследования - поиск наиболее рациональных методов и схем лечения различных болевых синдромов при остеохондрозе позвоночника на основании хаотического анализа выраженности боли и вертеброневрологических показателей в разные периоды терапии.

Объекты и методы исследования. В условиях специализированного вертебродиагностического центра г. Сургута наблюдались и получили лечение 150 пациентов, из них 60 мужчин и 90 женщина в возрасте от 24 до 63 лет с различными неврологическими проявлениями остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Обследованные 150 пациентов распределялись по трем группам, при этом в группах не отмечалось существенных различий по возрасту, полу, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания.

Длительность болевого анамнеза всех пациентов не менее 5 лет, а продолжительность последнего обострения в среднем около 2 месяцев. Каждый пациент отмечал, что вне обострения постоянно чувствовал боль в пояснице от легкой до умеренной. Каждый пациент страдал нейродистрофическим синдромом с формированием миофасциальных триггеров от умеренных до выраженных. До начала нашего исследования все пациенты в течение всего последнего ухудшения получали лечение, которое включало НПВС, миорелаксанты, физиолечение, лечебную физкультуру, без существенного эффекта.

Во всех наблюдениях диагноз и состояние структур позвоночника, оболочек и корешков спинного мозга были объективизированы с помощью магнитно-резонансной томографии.

Для уточнения интенсивности боли в наиболее благополучные и наихудшие периоды болезни использовалась четырехсоставная визуальная аналоговая шкала боли, что позволяло точно определить уровень боли в настоящий момент заболевания. Так же динамически оценивались основные вертеброневрологические показатели: симптом Лассега, онемение в нижних конечностях, напряжение длинной мышцы спины.

Пациенты первой группы получали следующий курс лечения: кеторолак 30 мг в/м 2 р/д 5 дней, тизанидин 2 мг 3 раза в день 7 дней; антидепрессанты: amitриптилин 12,5-25 мг 2-3 раза в день 10 и более дней, прегабалин 150-300 мг в сутки 10 и более дней, омега-3 20 мг 1 капс. 2 р/д 7 дней. Выбор трициклического антидепрессанта обусловлен тем, что первоочередной задачей было воздействие на хроническую боль, а неселективные антидепрессанты показывают самую высокую эффективность в лечении болевого синдрома среди других антидепрессантов. Кроме того, amitриптилин воздействует на все виды депрессии и тревожность, которые в 70% случаев сопутствуют хроническим мышечно-скелетным болям [19, 20].

Пациенты второй группы ко всему вышеперечисленному дополнительно получали горизонтальное вытяжение позвоночника в воде на установке «Аква-Тракцион», производства фирмы «Ормед» (Уфа). Процедуры проводились по нарастающей с весом 3-18 килограмм через день, всего 5 процедур, длительность каждой 20-30 мин. Перед вытяжением позвоночника все пациенты получали миофасциальный релиз спазмированных мышц вытягиваемого отдела в течение 30 минут.

В третьей группе получали лечение то же, что в первой и второй группах с дополнительным использованием метода локальной инъекционной терапии. В локальной инъекционной терапии использо-

вались анестетиками: лидокаин 2% 4.0-10.0 или новокаин 0.5% 10.0-25.0, с добавлением глюкокортико-стероидов дипроспан 7 мг и/или дексаметазон 4-12 мг, от 3-5 инъекций. Использовались различные пути введения препаратов, при диско радикулярном конфликте обязательным являлся каудальный доступ в эпидуральное пространство, при туннельном синдроме введение в место конфликта, к примеру, при синдроме грушевидной мышцы, в грушевидную мышцу непосредственно около седалищного нерва. Использовались и другие пути введения, интраламнарный доступ, инфильтрация области фасеточных суставов. При миофасциальных триггерах обязательно использовался метод локальной инъекционной терапии «сухая игла» № 3-5, с предварительной инфильтрацией рассекаемых мышц анестетиком или без него.

Общая длительность лечения в каждой группе составляла 10 дней.

Результаты и их обсуждение. В настоящем сообщении мы представляем кластер исследований (из всех пяти), который описывает динамику пяти выборок (они разделяются временной регистрацией параметров) по вертеброневрологическим показателям и по визуальной аналоговой шкалы боли (по 4-м параметрам) [4, 5, 19, 20]. При этом рассматривались матрицы парных сравнений выборок, методика таких расчетов представлена ранее [1-3, 5-8, 13-18].

Изучались эти параметры у трех, выше представленных, групп пациентов (по 50 человек в каждой). В первых трех таблицах мы представляем результаты статистической оценки этих четырех параметров ($x_1=Sl$ – симптом Ласега; $x_2=Onk$ – онемения в нижних конечностях по интенсивности; $x_3=Ndms$ – напряжение длинной мышцы спины; $x_4=Vash$ – визуальная аналоговая шкала боли). В этих таблицах мы представляем результаты попарного статистического сравнения всех пяти состояний этой симптоматики. Легко видеть, что в каждой таблице имеются сравнительно малое число пар, которые превышают критерий Вилкоксона $p=0.05$. Это означает, что эти сравнительные выборки существенно не отличаются (нет статистических различий). Это и определило целесообразность применения методов *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [9-17].

Характерный пример парных сравнений выборок всех четырех динамических переменных представлен в табл.1. Из таблицы следует, что отдельные пары выборок (особенно по S_k) не дают статистических различий. Это указывает на неопределенность первого типа, которая может быть устранена или на основании использования нейрокompьютинга, или путем расчета параметров квазиаттракторов. Последний метод мы и представляем в виде матрицы парных сравнений выборок в табл. 4 для группы, которую мы представляем в табл. 1.

Таблица 1

Значения парных сравнений выборок вертеброневрологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли по 4-м параметрам 1-ой группы пациентов (N=50), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$)

	1и2	1и3	1и4	1и5	2и3	2и4	2и5	3и4	3и5	4и5
<i>Sl</i>	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27
<i>Onk</i>	1.00	0.02	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07
<i>Ndms</i>	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.24
<i>Vash</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10

Примечание. *Sl* – Симптом Ласега; *Onk* – Онемения в нижних конечностях по интенсивности; *Ndms* – Напряжение длинной мышцы спины; *Vash* – Визуальная аналоговая шкала боли; **1** – до лечения; **2** – после 1-го дня лечения; **3** – после 5-го дня лечения; **4** – после лечения; **5** – спустя 30 дней лечения

В табл. 2 и табл. 3 мы представляем результаты парных сравнений выборок этих же четырех признаков x_i , но для второй и третьей групп больных. Как и в табл.1, мы имеем пары сравнений, для которых критерий Вилкоксона $p>0.05$. Это отрицает наличие статистических различий между такими парами.

В табл. 4 мы приводим характерный пример матрицы парного сравнения квазиаттракторов (расчет межаттракторных расстояний). Из табл.4 следует, что проводимый курс лечения создает медленное улучшение состояния организма пациентов, что проявляется в постепенном нарастании Z_{ij} межаттракторных расстояний. Если между 1-й и 3-й точками $Z_{13}=2,0767$ у.е., что уже $Z_{14}=2,8504$ у.е. Пятая точка (после лечения) уводит квазиаттрактор в фазовом пространстве до $Z_{15}=3,0923$ у.е.

Таблица 2

Значения парных сравнений выборок вертебрoneврологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли по 4-м параметрам 2-ой группы пациентов ($N=50$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$)

	1и2	1и3	1и4	1и5	2и3	2и4	2и5	3и4	3и5	4и5
<i>Sl</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20
<i>Onk</i>	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29
<i>Ndms</i>	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
<i>Vash</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.53

Таблица 3

Значения парных сравнений выборок вертебрoneврологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли по 4-м параметрам 3-ей группы пациентов ($N=50$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0.05$)

	1и2	1и3	1и4	1и5	2и3	2и4	2и5	3и4	3и5	4и5
<i>Sl</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
<i>Onk</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
<i>Ndms</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
<i>Vash</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07

Характерно, что для третьей группы все эти параметры демонстрируют еще более значительные результаты. Уже $Z_{12}=2,6575$ у.е., а $Z_{15}=3,0123$ у.е. Это свидетельствует о существенном лечебном эффекте, который проявляется в значительном движении квазиаттрактора, для 3-й группы больных в фазовом пространстве состояний под действием проводимых (авторская схема) лечебных мероприятий.

Метод расчета параметров квазиаттракторов целесообразно использовать как интегративный показатель в оценке проводимых лечебных мероприятий. Наши результаты показывают эффективность такого подхода при анализе вертебрoneврологической симптоматики.

Таблица 4

Матрица расстояний *Zch* между хаотическими центрами квазиаттракторов параметров вертебрoneврологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли ($m=4$) у пациентов 1-ой группы (число обследований 50)

	1	2	3	4	5
1	0	1.005	2.0767	2.8504	3.0923
2	1.005	0	1.1281	1.8802	2.1148
3	2.0767	1.1281	0	0.8292	1.0607
4	2.8504	1.8802	0.8292	0	0.25
5	3.0923	2.1148	1.0607	0.25	0

Выводы. Предложенная схема лечения, включающая фармакофизиотерапевтическое лечение и методы локальной инъекционной терапии, показала высокую эффективность в лечении выраженного хронического скелетно-мышечного болевого синдрома. Удалось добиться полного или практически полного купирования болевого синдрома и значительного улучшения по вертебрoneврологической симптоматике у пациентов с длительной болью и ранее не эффективным лечением на поликлиническом и стационарном этапе.

Очевидно, что для эффективного лечения методы локальной инъекционной терапии следует использовать как метод выбора у данного контингента больных. При этом использование матриц межаттракторных расстояний обеспечивает четкую динамику различий между пятью состояниями. Однако, наибольшие расстояния (и они регистрируются сразу между 1-й и 2-й точками измерений) наблюдаются в третьей группе наблюдаемых. Эта группа сразу показывает $Z_{12}=2,6575$ и далее до $Z_{15}=6,4331$, чего нет ни в одной паре сравнения для 1-й или 2-й групп сравнения (там максимальное $Z_{15}=3,0923$).

Матрицы парных сравнений расстояний между квазиаттракторами являются четким индикатором оценки эффективности лечения. Чем больше Z_{ij} , где i, j – это номера состояний организма обследован-

ных, тем эффективней проводимые лечебные мероприятия. В третьей группе лечения все Z_{ij} имеют максимальное значение и это доказывает высокую эффективность комплекса мероприятий, которые были использованы в новом авторском лечении остеохондроза.

Литература

1. Адайкин В.И., Еськов В.М., Зилов В.Г., Логинов С.И., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Новые информационно-системные подходы и парадигмы в клинической кибернетике // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 2. С. 35–39.
2. Ануфриев А.С., Еськов В.М., Назин А.Г., Полухин В., Третьяков С.А., Хадарцева К.А. Медико-биологическая трактовка понятия стационарных режимов биологических динамических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 29–32.
3. Ведясова О.А., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Зуевская Т.В., Попов Ю.М. Соотношение между детерминистскими и хаотическими подходами в моделировании синергизма и устойчивости работы дыхательного центра млекопитающих // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 23–24.
4. Вейн А.М. Психологические аспекты боли. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. Вейна А.М. М., 2001.
5. Воробьева О.В. Возможности антидепрессантной терапии в лечении хронической боли. Фарматека, 2007.
6. 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.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е. Проблема идентичности функциональных состояний нейросетевых систем // Биофизика. 2003. Т. 48, № 3. С. 526–534.
8. Еськов В.М., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Попов Ю.М. Фазатон мозга в норме и при патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 4. С. 5–8.
9. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компарментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14.
10. Еськов В.М., Майстренко В.И., Майстренко Е.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Исследование корреляции показателей функциональной асимметрии полушарий головного мозга с результатами учебной деятельности учащихся // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 3. С. 205–207.
11. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
12. Еськов В.М., Балтикова А.А., Буров И.В., Гавриленко Т.В., Пашнин А.С. Можно ли моделировать и измерять хаос в медицине? // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 412–414.
13. Еськов В.М., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Третья парадигма и представления И.Р. Пригожина и Г. Хакена о сложности и особых свойствах биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 416–418.
14. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.
15. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности лечения на основе кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 143–152.
16. Еськов В.М., Газа 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.
17. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова – Зинченко опровергает представления I.R. Prigogine, J.A. Wheeler и M. Gell-Mann о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 34–43.
18. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.
19. Широков В.А., Потатурко А.В., Гончаренко И.М. Безопасность и эффективность введения мелоксикама при нижнепоясничном болевом синдроме // Лечащий врач. 2014. №5. С. 122–115.
20. Хадарцев А.А., Юргель Е.Н., Беляева Е.А., Купеев В.Г. Аналгетическая терапия хронического болевого синдрома при рефлекторной стенокардии у лиц пожилого возраста // Терапевт. 2012. №2. С. 13–17.

21. Хадарцев А.А., Сафонищева О.Г., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООО РИФ «ИН-ФРА»–Москва, 2006. 152 с.

22. Якубик А. Истерия: методология, теория, психопатология. М.: Медицина, 1982.

References

1. Adaykin VI, Es'kov VM, Zilov VG, Loginov SI, Filatova OE, Khadartsev AA Novye informatsionno-sistemnye podkhody i paradigmy v klinicheskoy kibernetike [New information systems approaches and paradigms in clinical cybernetics]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):35-9. Russian.

2. Anufriev AS, Es'kov VM, Nazin AG, Polukhin V, Tret'yakov SA, Khadartseva KA. Mediko-biologicheskaya traktovka ponyatiya statsionarnnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh system [Medical and biological interpretation of the concept of stationary regimes of biological dynamic systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):29-32. Russian.

3. Vedyasova OA, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV, Popov YM. Sootnoshenie mezhdue deterministskimi i khaoticheskimi podkhodami v modelirovanii sinergizma i ustoychivosti raboty dykhatel'nogo tsentra mlekopitayushchikh [The relationship between the deterministic and chaotic approaches to modeling of synergies and sustainability of the respiratory center mammals]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):23-4. Russian.

4. Veyn AM. Psikhologicheskie aspekty boli. Bolevye sindromy v nevrologicheskoy praktike [Psychological aspects of pain. Pain syndromes in neurological practice]. Pod red. Veyna AM. Moscow; 2001. Russian.

5. Vorob'eva OV. Vozmozhnosti antidepressantnoy terapii v lechenii khronicheskoy boli [Features antidepressant therapy in the treatment of chronic pain]. Farmateka; 2007. Russian.

6. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV. Girudoterapevticheskoe upravlenie gomeostazom cheloveka pri ginekologicheskikh patologiyakh v usloviyakh Severa RF [Girudoterapevticheskoe control homeostasis of human gynecological pathologies in a Russian North]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):25-7. Russian.

7. Es'kov VM, Filatova OE. Problema identichnosti funktsional'nykh sostoyaniy neyrosetevykh system [Identity problem of functional states of neural network systems]. Biofizika. 2003;48(3):526-34. Russian.

8. Es'kov VM, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Popov YM. Fazaton mozga v norme i pri patologii [Fazaton brain in health and disease]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(4):5-8. Russian.

9. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.

10. Es'kov VM, Maystrenko VI, Maystrenko EV, Filatov MA, Filatova DY. Issledovanie korrelyatsii pokazateley funktsional'noy asimmetrii polushariy golovnoy mozga s rezul'tatami uchebnoy deyatel'nosti uchashchikhsya [Correlation Study of indicators of functional asymmetry of the cerebral hemispheres with the results of learning activities of students]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(3):205-7. Russian.

11. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigim [Fractal patterns of human development and humanity on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

12. Es'kov VM, Baltikova AA, Burov IV, Gavrilenko TV, Pashnin AS. Mozhno li modelirovat' i izmeryat' khaos v meditsine? [Is it possible to simulate and measure the chaos in medicine?] Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):412-4. Russian.

13. Es'kov VM, Popov YM, Filatova OE. Tret'ya paradigma i predstavleniya I.R. Prigozhina i G. Khakena o slozhnosti i osobykh svoystvakh biosistem [The third paradigm and presenting IR Prigogine and Haken of the complexity and the special properties of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):416-8. Russian.

14. Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosamoorganizatsii [Models of chaos in physics and chaos theory, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postnekllassika. 2013;2:42-56. Russian.

15. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivnosti lecheniya na osnove kinematicheskoy kharakteristiki vektora sostoyaniya organizma [The problem of evaluating the effectiveness of the treatment on the basis of the kinematic characteristics of the vector state of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.

16. Es'kov VM, Gazya GV, Maystrenko EV, Boltaev AV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na parametry serdechnosudistoy sistema rabotnikov neftegazovoy otrasli [The impact of industrial

electromagnetic-magnetic-fields on the parameters of the cardiovascular system of the oil and gas industry workers]. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*. 2016;1:59-63. Russian.

17. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova – Zinchenko oprovergaet predstavleniya Prigogine IR, Wheeler JA i Gell-Mann M o determinirovannom khaose biosistem – complexity [Effect Eskova - Zinchenko denies representation Prizhogine TS Vneeler I Gell-Mann M on the deterministic chaos of biological systems– complexity]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(2):34-43. Russian.

18. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheny s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of movement from the point of chaos theory - self]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(2):182-8. Russian.

19. Shirokov VA, Potaturko AV, Goncharenko IM. Bezopasnost' i effektivnost' vvedeniya meloksikama pri nizhnepoyasnichnom bolevom syndrome [The safety and efficacy of administration of meloxicam with low-lumbar pain syndrome]. *Lechashchiy vrach*. 2014;5:115-22. Russian.

20. Khadartsev AA, Yurgel' EN, Belyaeva EA, Kupeev VG. Analgeticheskaya terapiya khroni-cheskogo bolevogo sindroma pri reflektornoy stenokardii u lits pozhilogo vozrasta [Analgesic therapy of chronic-cal pain in reflex angina in the elderly]. *Terapevt*. 2012;2:13-7. Russian.

21. Khadartsev AA, Safonicheva OG, Es'kov VM, Kidalov VN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Tom 4. Manual'naya diagnostika i terapiya: Monografiya [Theory and practice of regenerative medicine. Volume 4. Manual diagnosis and therapy: Monograph]. Tula: OOO RIF «IN-FRA»–Moscow; 2006. Russian.

22. Yakubik A. Isteriya: metodologiya, teoriya, psikhopatologiya [Hysteria: methodology, theory, psychopathology]. Moscow: Meditsina; 1982. Russian.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.М., Томчук А.Г., Широков В.А. Стохастический и хаотический анализ вертебрoneврологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли в комплексном лечении хронических мышечно-скелетных болей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-4.pdf> (дата обращения: 20.12.2016). DOI: 12737/23739.

ПРОБЛЕМА МОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЛОЖНЫХ БИОСИСТЕМ
(COMPLEXITY)

В.В. ЕСЬКОВ

БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400, e-mail: firing.squad@mail.ru

Аннотация. Представлены противоречия современной науки в отношении сложных биосистем – *complexity*. Главные из них – отсутствие произвольных повторений начального состояния $x(t_0)$ для *complexity*, их траекторий развития $x(t)$ и конечного состояния $x(t_k)$. Отсутствие повторений делает невозможным прогноз будущего состояния биосистем. Даже в рамках динамического хаоса мы должны требовать возможности повторения начального состояния $x(t_0)$ для биосистемы, а конечное состояние в виде аттрактора Лоренца тоже вполне определенное. Оно связано с инвариантностью мер и сходимостью автокорреляционных функций $A(t)$ к нулю, но это не наблюдается в сложных биосистемах. Предлагается другой формальный аппарат в виде теории хаоса-самоорганизации и другие методы изучения, которые основаны на новых понятиях покоя и движения, на новом понятии гомеостаза и эволюции, на новом понимании динамики живых систем. Их дальнейшее изучение в рамках детерминизма (функциональный анализ), стохастики или динамического хаоса, становится совершенно бесполезным. Это уникальные системы и они не предмет современной науки. Об этом говорил *I.R. Prigogine*. Но за пределы стохастики Prigogine не вышел в изучении *complexity* (или эмерджентных систем по *J.A. Wheeler*).

Ключевые слова: теория хаоса-самоорганизации, сложные биосистемы, динамический хаос, гомеостаз.

PROBLEMS IN MODELING AND PROGNOSING OF COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS
(COMPLEXITY)

V.V. ESKOV

Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, Russia, 628400, e-mail: firing.squad@mail.ru

Abstract. The contradictions of modern science in relation to complex biological systems complexity – complexity have been represented. The most important of these – absence of arbitrary repetition of the initial state $x(t_0)$ of complex system, their development trajectories $x(t)$ and final state $x(t_k)$. The lack of repetitions makes it impossible to forecast the future state of biological systems. Even in the framework of dynamic chaos, we must require that the possibility of repetition of the initial state $x(t_0)$ for biosystems, and the final state in the form of Lorenz attractor is also a definite. It is connected with invariant measures and convergence of autocorrelation functions $A(t)$ to zero, but this is not observed for complex biological systems. It's been presented another mathematical approach in the form of chaos-self-organization theory and other research methods based on new concepts of rest and motion, on a new concept of homeostasis and evolution, a new understanding of dynamics of living systems. Their further study within the framework of determinism (i.e. functional analysis), stochastics or dynamic chaos, becomes completely useless. These are unique systems and they are not the subject of modern science. I.R. Prigogine talked about this. But Prigogine didn't go beyond the stochastics in the study of complexity (or emergent systems by J.A. Wheeler).

Key words: chaos-self-organization theory, complex biological systems, dynamic chaos, homeostasis.

Введение. В своей фундаментальной монографии «Конец определённости...» И.Р. Пригожин [13] особым образом подчеркивал, что при некоторых критических значениях энергии возникает хаос. В этом случае наблюдается приближение к равномерному распределению точек в нашем будущем. «Именно необратимый процесс порождает энтропию» – так писал на рубеже столетий в своей выдающейся книге «Конец определённости...» нобелевский лауреат И.Р. Пригожин [13]. И сейчас действительно наступил конец определённости в науке. Но это конец определённости для всей современной *детерминистской и стохастической науки* (ДСН), современной науки в её попытках описывать живые системы, *complexity*, эмерджентные системы (по определению другого выдающегося физика второй половины 20-го века *J.A. Wheeler*). Наступил конец определённости в ДСН для описания жизни, *complexity*, сложных биосистем.

Начало этого конца было положено работами двух замечательных наших предшественников: Н.А. Бернштейна в 1947 г. с выходом его монографии «О построении движений» и *W. Weaver* с выходом его статьи «*Science and complexity*» в 1948, где он чётко выделил живые системы как особые *системы*

третьего типа (СТТ). Именно эти учёные определили начало конца определённости в ДСН и самой ДСН в изучении живых систем – *complexity* (СТТ). Однако, только в начале 21-го века в связи с появлением теории хаоса-самоорганизации (ТХС) и третьей парадигмы в организации и поведении СТТ-*complexity*, появилась реальная возможность изучения гомеостатических систем (*complexity*).

Эта глобальная неопределённость в рамках ТХС значительно расширила, а точнее говоря, создала совершенно новый тип неопределённости, о котором даже не догадывались И.Р. Пригожин [13], J.A. Wheeler [18] и M. Gell-Mann [17]. Именно эти трое учёных (нобелевских лауреата по физике) выражали твёрдую убежденность, что неопределённость живых систем скрыта в теории динамического хаоса Лоренца-Арнольда. Но они глубоко ошибались, неопределённость СТТ-*complexity*, живых систем другая, она выходит за рамки динамического хаоса, за рамки ДСН [7, 11]. В науке действительно наступает конец определённости с позиций детерминизма и стохастики при изучении биосистем (*complexity*).

1. **Особый тип неопределённости СТТ-*complexity*.** И.Р. Пригожин был уверен, что «...необратимый процесс порождает энтропию». В этой фразе имеется глубокий смысл и явное противоречие. Если процесс необратим, то это означает отсутствие возможности повторения любого начального состояния. Это означает, что любое предыдущее состояние $x(t_0)$ любого вектора состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$ сложной биосистемы – *complexity* не может быть произвольно повторено (иначе о какой необратимости мы тогда можем говорить). Отсутствие повторения $x(t_0)$ создаёт трудности в использовании стохастического подхода (нет вероятности в неповторимых процессах!) [1, 7, 11].

Но в представлениях И.Р. Пригожина, J.A. Wheeler, M. Gell-Mann именно такие необратимые живые системы (у нас они обозначены как СТТ-*complexity*) и должны бы были описываться динамическим хаосом. Напомним, что динамический (детерминированный) хаос описывается различными дифференциальными (и разностными) уравнениями, у которых всегда (!) должно быть строго задано начальное условие $x(t_0)$ в виде определённого (воспроизводимого) начального значения вектора состояния системы. У СТТ-*complexity* этого нет, у них $x(t_0)$ невозможно повторить!

Поэтому, употребляя термин необратимый процесс (необратимые системы) мы уже вступаем в логическое противоречие. Эти системы в рамках динамического хаоса невозможно описывать из-за неповторимости $x(t_0)$. При этом Пригожин для них оставляет лазейку, т.к. вводит неопределённость в будущем. Однако эта его неопределённость весьма иллюзорна, т.к. он прямо указывает на равномерное распределение в будущем. Последнее означает инвариантность мер, положительные константы Ляпунова и сходимость к нулю автокорреляционных функций $A(t)$, т.к. будущее не зависит от прошлого [13].

Всё это тоже весьма спорно, т.к. равномерное распределение всё-таки имеет определённость. Это уже известное распределение – оно равномерное, его функция распределения уже задана на определённом (и повторяемом!) аттракторе. В этом уже есть определённость (аттрактор задан, функция распределения $f(x)$ определена, всё уже известно). Однако, в рамках третьей парадигмы и новой ТХС представлена совершенно другая неопределённость – это неопределённость самих статистических функций распределения $f(x_i)$ для любой координаты x_i всего вектора состояния сложной биосистемы (*complexity*) $x=x(t)$.

Это совершенно новый тип реальной (а не теоретической из области ДСН) неопределённости СТТ-*complexity*. Эта новая неопределённость (отличная от неопределённости динамического хаоса) начинается с неопределённости начального состояния $x(t)$ биосистемы и заканчивается отсутствием повторений конечного состояния $x(t_k)$.

Она распространяется на любые дальнейшие траектории движения $x(t)$ в фазовом пространстве состояний (ФПС) и заканчивается полной неопределённостью конечного состояния любого вектора $x(t)$ в виде $x(t_k)$. Это означает самый худший вид неопределённости в истории человечества, т.к. это и есть наша жизнь. Жизнь человека, развитие цивилизации и биосферы Земли, всё это находится в глобальной неопределённости и её никогда (!) не изучала вся наша наука (ДСН) в рамках имеющегося перехода – неповторимость и невозможность любой биосистемы в ФПС (произвольно!).

Смысл этой неопределённости очень прост: невозможно произвольно повторить начальное состояние $x(t_0)$ вектора $x(t)$, его траекторию $x(t)$ в ФПС и его конечное состояние $x(t_k)$. Причём слово «произвольность» следует понимать буквально, т.е. речь идёт о произвольности самого человека, экспериментатора (ученого), эволюции Земли и всей Вселенной. Это всё два раза невозможно произвольно повторить с математической точки зрения. Это означает, что никогда живая система не может продемонстрировать стационарный режим в смысле детерминизма (в рамках функционального анализа), т.е. как $dx/dt=0$.

Более того, никогда СТТ-*complexity* произвольно не может повторить и конечное состояние $x(t)$ в виде $x(t_k)$. Это касается не только самой точки $x(t_k)$ в ФПС, но и любого распределения $f(x_i)$, если мы будем многократно повторять один и тот же биологический процесс много раз. Невозможно произвольно (!) повторить два раза подряд две выборки x_i , получаемые в одном и том же биологическом эксперименте (наблюдении). Получить произвольно равенство $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ невозможно. Вероятности такого совпадения статистических функций распределения $f(x)$ для любой j -й выборки для x_i имеет ничтожно малое

значение ($p < 0,01$). Иными словами мы не будем иметь это равенство с вероятностью $p > 0,99$ ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с $p > 0,99$).

Вот это и есть та глобальная неопределённость биосистем (СТТ-*complexity*), о которой даже не догадывались *J.A. Wheeler, I.R. Prigogine, u M. Gell-Mann* и всё человечество в лице его передового отряда – учёных. Наступает эпоха полной неопределённости в динамике поведения (и изучения!) живых систем, биосистем – *complexity* (эмерджентных систем, СТТ). Полная неопределённость (неповторяемость) начального состояния $x(t_0)$, любой траектории $x(t)$ в ФПС и конечного состояния $x(t_k)$ для СТТ. Это неопределённость для всей ДСН, всей современной науки. Это неопределённость жизни на Земле, биосферы, жизни каждого из нас, т.к. наше будущее невозможно прогнозировать (если только человек не самоубийца, что грозит всему человечеству в виде ядерного конфликта).

Итак, будущее не определено и нет никакого «равномерного распределения». Одновременно нет и порождения энтропии в необратимом процессе жизнедеятельности любого живого существа. Всё возникает в живых системах хаотично (но это не означает, что нет необходимости для этого в обстоятельствах и создании особых условий) и все завершается тоже хаотично (но в определенных условиях!). Как же тогда себя ведёт энтропия в этих процессах с живыми системами и применима ли *термодинамика неравновесных систем* (ТНС), *I.R. Prigogine* к реальным живым системам – СТТ?

2. Особенности термодинамики неравновесных систем – ТНС. Действительно, в ТНС была доказана теорема о минимуме прироста скорости P энтропии (E) в виде $P = dE/dt$ в точке, где E должна иметь максимум (т.е. в точке термодинамического равновесия). Так ли это на самом деле? Применима ли теорема Пригожина-Гленсдорфа к СТТ-*complexity*, к живым системам? Априори можно утверждать, что нет, т.к. эта базовая теорема ТНС доказывалась для линейных систем, а живые системы вряд ли можно назвать линейными.

С другой стороны, каждое осознанное действие биосистемы (человека в первую очередь) требует расхода энергии. Вмешательство сознания – это всегда реализации мыслительной деятельности, проявляющееся в организации управляемого (произвольного) какого-либо поведения, создание новых конструкций во внешней среде и т.д. С позиций термодинамики любое движение человека (а именно этим и занимался Н.А. Бернштейн в середине XX-го века) должно требовать затрат энергии, а значит и увеличения энтропии (хотя бы во внешней среде) [3-8].

Что при этом происходит внутри организма как неравновесной системе? Как происходит организация движений с позиций ТНС и законов физики вообще? Именно к этим вопросам подошел Н.А. Бернштейн, но он их так и не успел рассмотреть детально. Как физиолог, он всё внимание уделил механизмам самоорганизации движений (какие структуры и как участвуют в этих процессах). Он выделил как минимум четыре системы (A, B, C, D) и даже начал изучать новую систему (E) с участием *высшей нервной деятельности* (ВНД), но он не изучал биофизику самих движений. Биомеханика движений (как раздел механики) осталась за кадром, и остаётся не изученной и в настоящее время [11, 12].

Главная проблема такого игнорирования гипотезы «повторения без повторения» Бернштейна в биомеханике – это твёрдая уверенность всей современной науки, что детерминизм и стохастика (вместе с динамическим хаосом Лоренца) могут описывать реальные биомеханические процессы. Вместе с тем ещё Джеймс Клерк Максвелл говорил о «новой разновидности знания, которая преодолет предрассудок детерминизма», что отмечал И.Р. Пригожин [13]. Однако действительность вышла за пределы сознания не только Максвелла, но и Пригожина [11, 12, 14].

Действительность (а, точнее говоря, знания о ней) вышла за пределы не только детерминизма, но и стохастики вместе с динамическим хаосом. Оказалось, что живые системы преодолели предрассудки и детерминизма, и стохастики. А это означает, что СТТ-*complexity* вышли за пределы всей *современной науки* (ДСН). Более того, сам Пригожин отмечает что «вероятности характеризуют состояние ума, а не состояние мира» [13], но в реальности вероятности не характеризуют ни состояние ума (наше сознание, работу мозга), ни состояние мира. По крайней мере, живого мира, мира живых организмов, который уникален и генерирует хаос статистических функций распределения $f(x)$ [1-7].

Точнее говоря, любая функция, любое уравнение, любой статистический закон распределения $f(x)$ имеет ретроспективный, исторический характер. Это означает только одно: любой человек уверен в своём рождении (этот процесс был с каждым из нас), но никто не может его повторить дважды, равно как и нашу смерть. Это всё единственные и случайные (точнее – уникальные) процессы, и эти процессы невозможно два раза повторить. Сейчас мы действительно включили вероятности «в формулировку фундаментальных законов физики» по мнению Пригожина, но мы не можем их включить в законы живой природы, в описание поведения СТТ-*complexity* с позиций стохастики [1-7, 11, 12].

Нарастают противоречия в описании биосистем в рамках ДСН. Мы не можем их прогнозировать ни детерминистки (уравнениями), ни стохастически (различными статистическими функциями распределения $f(x)$), ни в рамках динамического хаоса. В последнем случае мы тоже имеем распределение (равномерное), а это означает повторяемость и воспроизводимость для СТТ-*complexity*. Но это, как доказыва-

ется в ТХС, совершенно невозможно. Уникальные биосистемы (СТТ-*complexity*) невозможно прогнозировать в рамках ДСН [11, 12].

Для ухода из плена иллюзий современной науки в отношении сложных биосистем (СТТ-*complexity*) нам достаточно разрушить иллюзию *I.R. Prigogine* об успешности вероятностного подхода в описании сложных биосистем. На стр. 38 [13] он подчеркивает: «Начальные условия больше не точка в фазовом пространстве, а некоторая область фазового пространства в начальный времени $t=0$ распределением вероятности $P...$ Траектории по-прежнему существуют, но становятся исходом некоторого стохастического, вероятностного процесса». Это главная иллюзия Пригожина и всей современной науки [11, 13].

В разрабатываемой нами сейчас ТХС доказывается абсолютная статистическая неустойчивость как начального состояния $x(t_0)$, т.е. «распределения вероятности p » в момент $t=0$ не даёт никакой информации. При многократных повторах начального состояния СТТ мы будем получать разные выборки и разные статистические функции распределения $f(x(t_0))$. Эта же неустойчивость будет и для траекторий $x(t)$ на любом отрезке (t_0, t) и в конце процесса $x(t_k)$.

Никакого вероятностного процесса в описании $x(t_0)$, $x(t)$ и $x(t_k)$ для сложных биосистем (СТТ-*complexity*) нет. Одновременно и очень специфично ведёт себя и энтропия, как функция состояния системы. Здесь мы имеем противоположную (для вероятности) ситуацию. Если $f(x)$, их статистические характеристики для СТТ непрерывно и хаотически изменяются (эффект Еськова-Зинченко), то энтропия E по СТТ-*complexity*, наоборот, демонстрирует удивительную устойчивость (неизменность). Для СТТ мы имеем $dE/dt \approx 0$ и $E \sim const$ при переходе из одного гомеостаза в другой гомеостаз. Для примера мы представим две таблицы, в которых демонстрируется непрерывное изменение стохастических функций распределения $f(x)$ для треморограмм (табл.1) одного и того же человека (регистрируя подряд) и табл.2, в которой представлена неизменность энтропии E , измеренная для этого же испытуемого в спокойном состоянии (релаксации) и при нагрузке конечности в 300 г. (E не изменяется!).

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p < 0.05$, число совпадений $k=5$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	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	0.43	0.26	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	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	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00
7	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.16	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.00	0.43	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
12	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00
13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00		0.00	0.22
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.22	0.00	

Создаётся твёрдое убеждение в ТХС, что СТТ-*complexity* почти не изменяет свою энтропию E при различных (и существенных) изменениях. Затраты энергии, которые получаются при сознательном управлении работой мышц в биомеханике, не оказывают существенного изменения в значениях E . Переход из одного состояния (стационарного, гомеостатического) в другое (менее устойчивое и сопряженное с большими затратами энергии) не сопровождается изменением E . Это противоречит законам физики в неживой природе.

Общеизвестно, что сейчас человечество, потребляя запасы ресурсов в виде нефти и газа, увеличивает энтропию на Земле. При этом любое повышение температуры (при сжигании газа или совершении работы человеком) сопровождается нагревом окружающего пространства и увеличением E . Однако, при оценке различных биопроцессов, сопровождающихся выделением энергии и совершением работы (например, при мышечном сокращении) энтропия E не обязательно будет увеличиваться. В рамках ТХС все эти процессы демонстрируют неизменность E , что вступает в противоречие с ТНС *I.R. Prigogine* [7, 11, 12].

Значения энтропии Шеннона E выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), находящегося в спокойном состоянии и при нагрузке 300 гр.

	E_1 , без нагрузки	E_2 , с нагрузкой 300 гр.
1	3.1219	3.1219
2	3.1219	2.9219
3	3.3219	3.3219
4	3.3219	3.1219
5	3.3219	3.3219
6	2.9219	3.3219
7	3.1219	3.3219
8	3.3219	3.3219
9	3.3219	3.3219
10	3.3219	3.3219
11	3.3219	3.3219
12	3.1219	3.3219
13	3.1219	2.9219
14	2.9219	3.3219
15	3.3219	3.3219
< E >	3.2019	3.2419
	Критерий Вилкоксона, значимость различий выборок $f(x)$: $p=0,61$	

Заключение. По параметрам тремора или по параметрам *электромиограмм* при увеличении нагрузки на мышцы (при увеличении их напряжения) мы не можем регистрировать прирост энтропии E . Мышечная работа, увеличение напряжения в мышцах не даёт прироста энтропии в исследуемых органах и тканях. И параметры *треморограмм*, и параметры *электромиограмм* остаются по значениям энтропии E как бы в исходном состоянии. Однако при этом расходуется энергия, выделяется тепло и энтропия E должна увеличиваться.

Для иллюстрации мы представили только два примера из области биомеханики, в которой Н.А. Бернштейн почти 70 лет назад пытался обратить внимание ученых и человечества в целом на специфику организации сложных биомеханических систем. Сейчас все эти эффекты получили определение эффекта Еськова-Зинченко и они проявляются в первую очередь в двух аспектах. Во-первых, речь идёт о непрерывном и хаотическом изменении статистических функций распределения $f(x)$ и любых статистических характеристиках биосистемы (СТТ-*complexity*), которая находится в гомеостатическом (биологически неизменном) состоянии. Во-вторых, мы имеем непрерывный и хаотический калейдоскоп статистических функций распределения $f(x)$ и это характеризуется именно гомеостатическое состояние любой сложной биосистемы.

Литература

1. 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.
2. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикова О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трех возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. №9. С. 50–55.
3. 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.
4. Еськов В.М., Еськов В.В., Живогляд Р.Н., Попов Ю.М. Фазатон мозга в норме и при патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 4. С. 5–8.
5. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14.

6. Еськов В.М., Майстренко В.И., Майстренко Е.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Исследование корреляции показателей функциональной асимметрии полушарий головного мозга с результатами учебной деятельности учащихся // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №3. С. 205–207.
7. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
8. Еськов В.М., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Третья парадигма и представления И.Р. Пригожина и Г. Хакена о сложности и особых свойствах биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 18, № 2. С. 416–418.
9. Еськов В.М., Балтикова А.А., Буров И.В., Гавриленко Т.В., Пашнин А.С. Можно ли моделировать и измерять хаос в медицине? // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 412–414.
10. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Литовченко О.Г. Проблема оценки эффективности лечения на основе кинематической характеристики вектора состояния организма // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 1. С. 143–152.
11. 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. С. 3–15.
12. Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Объективная оценка сознательного и бессознательного в организации движений // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 31–38.
13. Пригожин И.Р. Конец определенности. Время, хаос и новые законы природы. Ижевск: Изд-во НИЦ «РХД», 2001. 208 с.
14. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 7–9.
15. 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://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.
16. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В. Биофизика сложных систем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 9–17.
17. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability // Complexity. 1997. Vol. 3, №1. P. 13–19.
18. Wheeler J.A. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers / ed Hey A.J.G. Cambridge MA: Perseus Books, 1999. 309 p.

References

1. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [A new method for identification of chaotic and stochastic parameters of ecological environment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):39-41. Russian.
2. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoy naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups of the indigenous population of Ugra]. Ekologiya cheloveka. 2015;9:50-5. Russian.
3. Dobrynina IY, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV. Girudoterapevticheskoe upravlenie gomeostazom cheloveka pri ginekologicheskikh patologiyakh v usloviyakh severa RF [Girudoterapevticheskoe control homeostasis of human gynecological pathology in the north of the Russian Federation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):25-7. Russian.
4. Es'kov VM, Es'kov VV, Zhivoglyad RN, Popov YM. Fazaton mozga v norme i pri patologii [Fazaton brain in health and disease]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;11(4):5-8. Russian.
5. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.
6. Es'kov VM, Maystrenko VI, Maystrenko EV, Filatov MA, Filatova DY. Issledovanie korrelyatsii pokazateley funktsional'noy asimmetrii polushariy golovnoy mozga s rezul'tatami uchebnoy deyatel'nosti uchashchikhsya [Correlation Study of indicators of functional asymmetry of the cerebral hemispheres with the results of learning activities of students]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(3):205-7. Russian.
7. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Fractal patterns of human development and humanity on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

8. Es'kov VM, Popov YM, Filatova OE. Tret'ya paradigma i predstavleniya Prigozhina IR i Khakena G. o slozhnosti i osobykh svoystvakh biosistem [The third paradigm and presenting IR Prigogine and Haken G. about the complexity and the special properties of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;18(2):416-8. Russian.
9. Es'kov VM, Baltikova AA, Burov IV, Gavrilenko TV, Pashnin AS. Mozhno li modelirovat' i izmeryat' khaos v meditsine? [Is it possible to simulate and measure the chaos in medicine?]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):412-4. Russian.
10. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Khadartseva KA, Litovchenko OG. Problema otsenki effektivnosti lecheniya na osnove kinematicheskoy kharakteristiki vektora sostoyaniya organizma [The problem of evaluating the effectiveness of the treatment on the basis of the kinematic characteristics of the vector state of the organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(1):143-52. Russian.
11. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kolektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2016;2:3-15. Russian.
12. Zinchenko YP, Filatova OE, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Ob"ektivnaya otsenka soznatel'nogo i bes-soznatel'nogo v organizatsii dvizheniy [On the "projective assessment of the conscious and unconscious-tion in the organization of movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):31-8. Russian.
13. Prigozhin IR. Konets opredelennosti. Vremya, khaos i novye zakony prirody [The end of certainty. Time, chaos and the new laws of nature]. Izhevsk: Izd-vo NITs «RKhD»; 2001. Russian.
14. Khadartsev AA, Es'kov VM, Khadartsev VA, Ivanov DV. Kletochnye tekhnologii s pozitsiy sinergitiki [Cellular technology from the standpoint of synergy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):7-9. Russian.
15. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsiptov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa [Five principles of the functioning of complex systems, the third type of system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410.
16. Filatova OE, Khadartseva KA, Filatova DY, Zhivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of complex systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):9-17. Russian.
17. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability. Complexity. 1997;3(1):13-9.
18. Wheeler JA. Information, physics, quantum: the search for links. In Feynman and Computation: Exploring the Limits of Computers. ed Hey AJG. Cambridge MA: Perseus Books; 1999.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В. Проблема моделирования и прогнозирования сложных биосистем (*complexity*) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-5.pdf> (дата обращения: 21.12.2016). DOI: 12737/23740.

**ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ИСПЫТУЕМЫХ В УСЛОВИЯХ
ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СЕВЕРЕ РФ**

И.Ю. ДОБРЫНИНА^{***}, В.Е. ЯКУНИН^{**}, Ю.М. ПОПОВ^{*}, Ю.В. БАШКАТОВА^{***}

^{*}ФГБОУ ВО «Самарский государственный социально-педагогический университет»,
ул. Антонова-Овсеенко, д. 26, г. Самара, 443090, Россия

^{**}ФГБОУ ВПО «Тольяттинский государственный университет»,
ул. Белорусская, 14, г. Тольятти, 445020, Россия

^{***}БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru

Аннотация. Производство на Севере РФ требует выполнения различных физических нагрузок. Однако, одним из важнейших экофакторов Югры, для ее жителей, является все-таки гипокинезия. В этой связи проблема влияния дозированной физической нагрузки на параметры сердечно-сосудистой системы человека в условиях Севера РФ является важной жизненной проблемой. Специфика изменений параметров сердечно-сосудистой системы человека и составила основу настоящего исследования. Методом многомерных фазовых пространств изучалось поведение вектора состояния сердечно-сосудистой системы у групп студентов тренированных и без физической подготовки в ответ на дозированную физическую нагрузку. При исследовании влияния дозированной физической нагрузки на параметры сердечно-сосудистой системы методом многомерных фазовых пространств установлено, что нагрузка вызывает увеличение параметров квазиаттракторов сердечно-сосудистой системы студентов без физической подготовки. У тренированных испытуемых объем квазиаттракторов после выполненной динамической нагрузки уменьшался. Выявлено, что параметры квазиаттракторов кардиоинтервалов до и после физической нагрузки для студентов без физической подготовки и тренированных студентов не описываются законом нормального распределения. Более того, у студентов без физической подготовки отсутствуют полностью статистически значимые различия интегральных и временных показателей регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы. Все это показывает эффективность использования новых методов теории хаоса-самоорганизации в оценке динамики сердечно-сосудистой системы для жителей Югры.

Ключевые слова: кардиоинтервалы, физические нагрузки, сердечно-сосудистая система, многомерное фазовое пространство.

**THE PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF SUBJECTS UNDER
CONDITIONS OF PHYSICAL LOAD IN THE NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION**

I.YU. DOBRYNINA^{***}, V.E. YAKUNIN^{**}, YU.M. POPOV^{*}, YU.V. BASHKATOVA^{***}

^{*}Samara State Social and Pedagogical University, Samara, 443090, Russia

^{**}Togliatti State University, Togliatti, 445020, Russia

^{***}Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru

Abstract. Production in the North of the Russian Federation requires a variety of physical activities. However one of the most important ecofactor Yugra, for its inhabitants, is still hypokinesia. In this regard, the problem of the influence of the dosed physical load on the parameters of the cardiovascular system of humans in conditions of the Russian North is an important life problem. The specificity of the changes in the parameters of the cardiovascular system of man and formed the basis of the present study. The method of multidimensional phase spaces was studied the behavior of the state vector of the cardiovascular system in the groups of students trained and without physical training in response to dosed physical stress. In the study of the influence of the dosed physical load on the parameters of the cardiovascular system by the method of multidimensional phase spaces it is established that the load causes an increase in parameters of quasi-attractor of the cardiovascular system students without physical training. In trained subjects, the volume of quasi-attractor is made after the dynamic load was decreased. Revealed that the parameters of quasi-attractor of cardio intervals before and after exercise for students without physical training and trained students are not described by a normal distribution. Moreover students without physical training is missing completely statistically significant differences and the integral time parameters of regulation of the cardiovascular system the autonomic nervous system. All this shows the effectiveness of the use of new methods of the theory of chaos-self-organization in assessing the dynamics of the cardiovascular system for the residents of Yugra.

Key words: cardio intervals exercise, the cardiovascular system, the multidimensional phase space.

Введение. Физическая нагрузка в условиях северного производства оказывает выраженное воздействие на организм человека, вызывая изменения в деятельности опорно-двигательного аппарата, обмена веществ, внутренних органов и нервной системы и параметров *сердечно-сосудистой системы* (ССС). Степень воздействия физической нагрузки определяется ее величиной, интенсивностью и продолжительностью. Поскольку в условиях Севера РФ возникает и проблема гипокинезии, то оценка параметров СССР при различной степени тренированности к физической нагрузке является весьма актуальной и важной проблемой экологии человека. Адаптация организма к физической нагрузке в значительной мере определяется повышением активности СССР, которая проявляется в повышении частоты сердечных сокращений, повышении сократительной способности миокарда, увеличении ударного и минутного объема крови [4].

Важную роль в изучении функционального состояния организма человека играют показатели степени активности в системе регуляции СССР со стороны вегетативной нервной системы. Оценка реактивности сердечного ритма при выполнении физической нагрузки дает более полную характеристику функционального состояния вегетативной нервной системы человека [3-5]. Наиболее доступным параметром СССР, отражающим процессы регуляции, является ритм сердечных сокращений. Поэтому изучение вегетативных и моторных функций СССР под влиянием дозированной физической нагрузки (как внешнее управляющее воздействие), является необходимым условием для выявления текущего функционального состояния человека [8-16].

Изучение этого функционального состояния организма человека по параметрам СССР, а также по степени физической подготовленности представляет особый интерес в рамках *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС). Этот новый подход позволяет прогнозировать возможные изменения СССР и получать важную информацию о текущей динамике исследуемых функций [2-5, 7-10]. Исследования показывают, что именно нарушения в нервно-мышечной и СССР отражают наиболее ранние метаболические и гемодинамические сдвиги, являются фактором, предопределяющим характер изменений работоспособности и степень выраженности изменений в состоянии здоровья [1, 4, 6, 17]. Кратковременные воздействия физических дозированных нагрузок на организм человека направлены на самосохранение, а после освобождения организма от физических дозированных нагрузок происходит восстановление гомеостаза.

Цель работы – оценка состояния *сердечно-сосудистой системы* групп студентов тренированных и без физической подготовки методом многомерных *фазовых пространств состояний* (ФПС).

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).

Обследование студентов производилось с помощью пульсоксиметра (ЭЛОКС-01 М, г. Самара). Специальным фотооптическим датчиком в положении сидя в течение 5 мин регистрировали частоту сердечных сокращений (*HR*), индекса напряжения Баевского (*INB*), а также рассчитывали компоненты спектральной мощности *вариабельности сердечного ритма* (BCP). После выполнения стандартизированной динамической нагрузки (30 приседаний) регистрация продолжалась в течение 5 минут.

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, Манна-Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что параметры квазиаттракторов кардиоинтервалов до и после физической нагрузки для студентов без физической подготовки и тренированных студентов не описываются законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики.

В ходе исследований и статистической обработки данных были получены следующие сводные количественные характеристики результатов изменения параметров сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы, которые представлены в табл. 1.

Очевидно, что у студентов без физической подготовки отсутствуют полностью статистически значимые различия следующих параметров: активность *симпатического* (*SIM*) и *парасимпатического* (*PAR*) отделов вегетативной нервной системы, *HR*, *INB*, *стандарт отклонения NN-интервалов* (*SDNN*) и показатели оксигемоглобина (*SpO2*) до и после физической нагрузки. Это демонстрирует с позиции стохастики отсутствие резких изменений в параметрах сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем.

При этом, у тренированных лиц показатели параметров *SIM*, *SDNN* и *INB* статистически значимо различались ($p < 0,05$).

Из полученных данных следует, что наблюдалось резкое увеличение *INB* у студентов без физической подготовки в связи с увеличением показателей *SIM*. Обратная картина у тренированных испытуемых. Показатели напряжения *INB* уменьшаются с $38,33 \pm 6,84$ у.е. до $30,14 \pm 5,22$ у.е., *SIM* – с $2,7 \pm 0,43$ у.е. до $2,03 \pm 0,38$ у.е. Все это характеризует специфику тренированных лиц, проживающих на Севере РФ в их сравнении (по параметрам CCC) с испытуемыми без физической подготовки.

Таблица 1

Интегральные и временные показатели регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы ($n=30$)

Показатели	Студенты без физической подготовки			Тренированные студенты		
	До нагрузки	После нагрузки	<i>p</i>	До нагрузки	После нагрузки	<i>p</i>
<i>SIM</i>	$4,93 \pm 0,78$	$6,3 \pm 1,79$	0,4748	$2,7 \pm 0,43$	$2,03 \pm 0,38$	0,0298
<i>PAR</i>	$10,9 \pm 0,86$	$11,8 \pm 1,13$	0,3463	$14,87 \pm 1,09$	$16,45 \pm 1,29$	0,0554
<i>HR</i>	$87,73 \pm 2,30$	$88,2 \pm 2,62$	0,8854	$75,4 \pm 2,35$	$74,72 \pm 2,25$	0,4935
<i>SDNN</i>	$43,77 \pm 2,67$	$44,53 \pm 3,18$	0,6406	$62,57 \pm 5,32$	$69,48 \pm 5,96$	0,0152
<i>INB</i>	$67,6 \pm 10,43$	$95,47 \pm 3,21$	0,5377	$38,33 \pm 6,84$	$30,14 \pm 5,22$	0,0158
<i>SpO2</i>	$97,73 \pm 0,16$	$97,93 \pm 0,14$	0,0759	$97,87 \pm 0,16$	$97,97 \pm 0,14$	0,6603

Примечание: *n* – количество обследуемых, *SIM*, у.е. – индекс активности симпатического звена ВНС, *PAR*, у.е. – индекс активности парасимпатического звена ВНС, *HR* уд/мин – частота сердечных сокращений, *SDNN*, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, *INB* у.е. – индекс напряжения регуляторных систем по Р.М. Баевскому, *SpO2*, % – уровень насыщения гемоглобина крови кислородом, *p* – достоверность значимых различий, по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$)

На основе методов системного анализа и синтеза исследована также динамика поведения параметров квазиаттракторов (КА) в шестимерном фазовом пространстве интегральных и временных показателей CCC и вегетативной нервной системы (ВНС) у студентов без физической подготовки и тренированных испытуемых до и после физической динамической нагрузки [2, 8-9]. Результаты этих расчетов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры квазиаттракторов в шестимерном фазовом пространстве интегральных и временных показателей сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем до и после физической нагрузки ($n=30$)

Параметры квазиаттракторов (у.е.)	Студенты без физической подготовки		Тренированные студенты	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
V_G	$6,42 \times 10^{10}$	$15,4 \times 10^{10}$	$0,09 \times 10^{10}$	$0,03 \times 10^{10}$
<i>Rx</i>	133,54	407,83	112,54	111,83

Из данных табл. 2 следует, что у испытуемых без физической подготовки коэффициент асимметрии *Rx* до нагрузки равен 133,54 у.е., а после физической динамической нагрузки – 407,83 у.е. Объем шестимерного параллелепипеда V_G , ограничивающего КА, составлял $6,42 \times 10^{10}$ у.е. до нагрузки и $15,4 \times 10^{10}$ у.е. после. Таким образом, объем КА у лиц без физической после выполненной динамической нагрузки увеличился в 2,4 раз. У тренированных испытуемых коэффициент асимметрии *Rx* до нагрузки равен 112,54 у.е., а после физической динамической нагрузки 111,83 у.е. Объем *m*-мерного параллелепипеда V_G , ограничивающего КА, составил $0,09 \times 10^{10}$ до нагрузки и $0,03 \times 10^{10}$ после. Таким образом, объем КА у тренированных испытуемых после выполненной динамической нагрузки уменьшился в 3 раза, а у лиц без физической подготовки увеличился более, чем в 2 раза. Такие изменения следует рассматривать как существенные (эволюционные) в терминологии новой теории хаоса-самоорганизации.

Изменения параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека в *m*-мерном фазовом пространстве состояний более существенны, чем результаты статистической обработки их первичных данных [9].

Показатель R_x , после нагрузки также зависит от уровня подготовленности испытуемых, но в отличие от V_G , оказалось, что чем ниже уровень подготовленности, тем разница между хаотическим и стохастическими центрами больше. Это также подтверждается изменением значений объемов квазиаттракторов после нагрузки по сравнению с данными до нагрузки.

При сравнении между собой параметров КА кардиоинтервалов испытуемых для студентов без физической подготовки и тренированных студентов (до и после физической нагрузки) наличие различий между группами при влиянии дозированной физической нагрузки оценивалось с использованием критерия Вилкоксона.

Установлено, что у тренированных студентов отсутствуют полностью статистически значимые различия параметров КА кардиоинтервалов до и после физической нагрузки ($p > 0,05$). У студентов без физической подготовки статистически значимые различия только по площади ($p = 0,0350$), что наглядно представлено в табл. 3.

Для выявления различий между показателями площадей S квазиаттракторов студентов без физической подготовки и тренированных студентов (парное сравнение групп) до и после дозированной физической нагрузки использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия выявлены при сравнении площадей КА кардиоинтервалов до и после физической нагрузки у студентов без физической подготовки. У тренированных студентов $p = 0,094$, что соответственно показывает отсутствие статистически значимых различий S для КА кардиоинтервалов.

Таблица 3

Параметры квазиаттракторов кардиоинтервалов у студентов до и после физической нагрузки ($n=30$)

Параметры квазиаттракторов (у.е.)	Студенты без физической подготовки		Тренированные студенты	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
S	$0,072 \times 10^6$	$0,099 \times 10^6$	$0,152 \times 10^6$	$0,157 \times 10^6$
p	0,0350		0,0937	

Примечание: n – количество обследуемых, S – площадь кардиоинтервалов, у.е.; V – объем кардиоинтервалов, у.е.; p – достоверность значимых различий, по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$)

Из данных табл. 3 следует, что у студентов без физической подготовки площадь S , после выполненной динамической нагрузки, увеличилась в 1,4 раза. У тренированных испытуемых площадь S квазиаттракторов после выполненной динамической нагрузки изменилась незначительно. При сравнении результатов площадей квазиаттракторов до физической нагрузки, как студентов без физической подготовки, так и тренированных студентов с результатами после физической нагрузки – отмечается увеличение площадей до значения $S = 0,099 \times 10^6$ у.е. и $S = 0,157 \times 10^6$ у.е. соответственно.

Установлено, что у студентов без физической подготовки отсутствует полностью статистически значимые различия интегральных и временных показателей регуляции сердечно-сосудистой системы со стороны вегетативной нервной системы до и после физической нагрузки. Наблюдалось резкое увеличение средних значений показателей индекса напряжения Баевского у студентов без физической подготовки, в связи с увеличением параметров активности симпатического отделов вегетативной нервной системы, но при этом сравнения этих двух выборок (табл.1) статистически значимо не различаются. У тренированных студентов эти показатели уменьшились [2, 9] в шестимерном фазовом пространстве. Это наглядно демонстрирует эффект занятий физической подготовкой (регулярно).

Прослеживалась динамика в сторону увеличения объемов КА вектора состояния организма у студентов без физической подготовки. Иная тенденция наблюдается у тренированных студентов, что говорит о высокой степени адаптации к динамическим нагрузкам. Объем КА у тренированных испытуемых после выполненной динамической нагрузки уменьшился в 3 раза, а у лиц без физической подготовки увеличился более, чем в 2 раза. Все это показывает эффективность использования новых методов ТХС в оценке динамики ССС для двух исследуемых групп жителей Югры.

Расчет площадей КА студентов без физической подготовки после физической нагрузки показал увеличение площадей. У тренированных испытуемых площадь КА после выполненной динамической нагрузки изменилась незначительно. Метод расчета параметров КА дает объективную оценку состояния параметров ССС у студентов тренированных и без физической подготовки в условиях влияния регулярной физической нагрузки и позволяет перейти на индивидуальную оценку степени детренированности организма и оценки качества проводимых дозированных физических нагрузок (тренировок) [2, 7-9]. Параметры КА могут быть использованы для первичного отбора спортсменов.

Литература

1. Ануфриев А.С., Еськов В.М., Назин А.Г., Полухин В., Третьяков С.А., Хадарцева К.А. Медико-биологическая трактовка понятия стационарных режимов биологических динамических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 29–32.
2. Белощенко Д.В., Мороз О.А., Горбунова Д.С., Тен Р.Б. Хаотическая динамика кардиоинтервалов в условиях физической нагрузки // В сборнике: Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов материалы 4 всероссийского симпозиума с международным участием, посвященного 85-летию образования Удмуртского государственного университета. Ижевск, 2016. С. 65–68.
3. Ведясова О.А., Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Зуевская Т.В., Попов Ю.М. Соотношение между детерминистскими и хаотическими подходами в моделировании синергизма и устойчивости работы дыхательного центра млекопитающих // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 2. С. 23–24.
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.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.
6. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Третьяков С.А. Разработка новых методов идентификации параметров порядка - основная задача современного системного синтеза и синергетики в целом // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 1. С. 193–196.
8. Еськов В.М., Нанченко Е.А., Козлова В.В., Климов О.В., Майстренко Е.В. Параметры квазиаттракторов поведения вектора состояния организма пловцов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 24–26.
9. Еськов В.М., Брагинский М.Я., Голушков В.Н., Майстренко Е.В., Филатов М.А. Матрицы межкластерных расстояний физиологических функций женщин-пловцов Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 113–115.
10. Еськов В.М., Еськов В.В., Королёв В.В., Пятин В.Ф., Сивков В.Б. Системный анализ параметров гемодинамики у молодых людей с нормальным и улащенным ритмом сердца после импульсной гипергравитационной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 115–118.
11. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
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. С. 3–15.
13. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.
14. Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Еськов В.В., Стрельцова Т.В. Объективная оценка сознательного и бессознательного в организации движений // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №3. С. 31–38.
15. Филатов М.А., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю. Понятие произвольных движений с позиций эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 24–32.
16. 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://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.
17. Хадарцев А.А., Шакирова Л.С., Пахомов А.А., Полухин В.В., Синенко Д.В. Параметры сердечно-сосудистой системы школьников в условиях санаторного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №1. С. 7–14.

References

1. Anufriev AS, Es'kov VM, Nazin AG, Polukhin V, Tret'yakov SA, Khadartseva KA. Mediko-biologicheskaya traktovka ponyatiya statsionarnnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh system [Medical and biological interpretation of the concept of stationary regimes of biological dynamic systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):29-32. Russian.
2. Beloshchenko DV, Moroz OA, Gorbunova DS, Ten RB. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov v usloviyakh fizicheskoy nagruzki [Chaotic dynamics in terms of cardio exercise]. V sbornike: Ritm serdtsa i tip vegetativnoy regulyatsii v otsenke urovnya zdorov'ya naseleniya i funktsional'noy podgotovlennosti sportsmenov materialy 4 vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennogo 85-letiyu obrazovaniya Udmurtskogo gosudarstvennogo universiteta. Izhevsk; 2016. Russian.
3. Vedyasova OA, Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Zuevskaya TV, Popov YM. Sootnoshenie mezhdue deterministskimi i khaoticheskimi podkhodami v modelirovani sinergizma i ustoychivosti raboty dykhatel'nogo tsentra mlekopitayushchikh []. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(2):23-4. Russian.
4. Dobrynina IY, Gorbunov DV, Kozlova VV, Sinenko DV, Filatova DY. Osobennosti kardiointervalov: khaos i stokhastika v opisani slozhnykh biosistem [Features cardio chaos and stochastic in the description of complex biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):19-26. Russian.
5. Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosamoorganizatsii [Models of chaos in physics and chaos theory, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.
6. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.
7. Es'kov VM, Filatova OE, Tret'yakov SA. Razrabotka novykh metodov identifikatsii parametrov porjadka - osnovnaya zadacha sovremennogo sistemnogo sinteza i sinergetiki v tselom [Development of new methods for identifying the order of the parameters - the main task of the modern system of synthesis and synergy in general]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(1):193-6. Russian.
8. Es'kov VM, Nanchenko EA, Kozlova VV, Klimov OV, Maystrenko EV. Parametry kvaziattraktorov povedeniya vektora sostoyaniya organizma plovtsov [Parameters swimmers quasi-attractors behavior of the organism of the state vector]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):24-6. Russian.
9. Es'kov VM, Braginskiy MY, Golushkov VN, Maystrenko EV, Filatov MA. Matritsy mezhklasternykh rasstoyaniy fiziologicheskikh funktsiy zhenshchin-plovtsov Yugry [Matrix intercluster distances physiological functions of female swimmers Ugra]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):113-5. Russian.
10. Es'kov VM, Es'kov VV, Korolev VV, Pyatin VF, Sivkov VB. Sistemnyy analiz parametrov gemodinamiki u molodykh lyudey s normal'nym i ulashchennym ritmom serdtsa posle impul'snoy gipergravitatsionnoy fizicheskoy nagruzki [System analysis of hemodynamic parameters in young people with normal heart rhythm and ulashchennym after exercise pulse hypergravitational]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):115-8. Russian.
11. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradig [Fractal patterns of human development and humanity on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.
12. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kolektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya. 2016;2:3-15. Russian.
13. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheniy s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of movement from the point of chaos theory - self]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.
14. Zinchenko YP, Filatova OE, Es'kov VV, Strel'tsova TV. Ob"ektivnaya otsenka soznatel'nogo i bessoznatel'nogo v organizatsii dvizheniy [On the "projective assessment of the conscious and unconscious movements in the organization]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(3):31-8. Russian.
15. Filatov MA, Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TY. Ponyatie proizvol'nykh dvizheniy s pozitsiy efekta Es'kova-Zinchenko v psikhofiziologii dvizheniy [The concept of voluntary movements with positions Es'kova-Zinchenko effect in psychophysiology of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:24-32. Russian.
16. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsipov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa [Five principles of the functioning of complex systems, the third type of system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410.

17. Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry serdechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [The parameters of the cardiovascular system of pupils in the conditions of sanatorium treatment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):7-14. Russian.

Библиографическая ссылка:

Добрынина И.Ю., Якунин В.Е., Попов Ю.М., Башкатова Ю.В. Параметры сердечно-сосудистой системы испытуемых в условиях физической нагрузки на севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-6.pdf> (дата обращения: 21.12.2016). DOI: 12737/23741.

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ПАРАМЕТРЫ ТРЕМОРОГРАММ У ИСПЫТУЕМЫХ

Е.В. МАЙСТРЕНКО, Д.В. БЕЛОЩЕНКО, А.Е. БАЖЕНОВА, Н.Н. НЕРСИСЯН

*БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail:d.beloshhenko@mail.ru*

Аннотация. Экологические и антропогенные факторы Севера формируют неблагоприятный фон для функционального состояния и здоровья человека. Это впервые очередь сказываются на деятельности двигательной системы, которая отражает поведение организма как единого целого. В связи с этим возникает проблема изучения особенностей поведения параметров двигательных функций человека, проживающего в особых условиях Югры. С позиций эффекта Еськова-Зинченко появляется необходимость по-новому рассматривать и прогнозировать на индивидуальном и популяционном уровнях состояние нервно-мышечной системы организма человека, с учетом особого хаоса ее параметров. В данной работе изучается влияние кратковременного локального холодового воздействия на параметры нервно-мышечной системы организма человека, а именно тремора у группы девушек. Устанавливали, что с позиций традиционной стохастики отсутствует различие между параметрами треморограмм до и после локального холодового воздействия.

Ключевые слова: тремор, локальное холодовое воздействие, критерий Вилкоксона, адаптация.

LOCAL COLD EXPOSURE IMPACT ON THE TREMOGRAMS OF EXAMINEE

E.V. MAISTRENKO, D.V. BELOSHCHENKO, A.E. BAZHENOVA, N.N. NERSISYAN

Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail:d.beloshhenko@mail.ru

Abstract. Ecological and anthropogenic factors of the North form a negative background for the functional state and health of person. This primarily affects the activities of the musculoskeletal system, which reflects the behavior of organism as a whole. In this regard, there is problem of studying of features of parameters of motor function of a person living in special conditions of Yugra. From the standpoint of Eskov-Zinchenko effect there is a need to consider and predict the individual and population levels, the state of the neuromuscular system of the human body, taking into account the special chaos of parameters of the neuromuscular system. In this work we study the influence of short-term local cold exposure on the parameters of neuromuscular system of human body, namely tremor in the group of subjects. It has been revealed that from the position of stochastic approach distinction between parameters of tremorograms before and after local cold exposure cannot be reached.

Key words: tremor, local cold exposure, the Wilcoxon test, adaptation.

Введение. Проблема изучения влияния особых климатоэкологических факторов северных территорий на формирование адаптационных возможностей организма и здоровье человека в целом является весьма актуальной уже несколько последних десятилетий для жителей Югры [1]. Население северных территорий *Российской Федерации* резко возрастает по численности, идет активное освоение полезных ископаемых и территорий в целом и в этой связи большие массы трудового населения (и их семьи) вынуждены, прежде всего, адаптироваться к холоду, особенно в холодный период года, когда организм жителей Севера находится в состоянии экологического напряжения. Это связано с необходимостью поддерживать биохимический и температурный гомеостаз на должном уровне [6, 10].

В связи с этим, изменения, возникающие в различных системах организма, так или иначе сказываются на параметрах двигательной системы, которая, обеспечивает всю жизнедеятельность организма человека как единого целого. В настоящей работе изучались признаки статистических различий выборок параметров *треморограмм* (ТМГ) путем проверки выборок ТМГ на статистическое совпадение. Использовались методы, которые позволяли обнаруживать изменения (или сходство) получаемых выборок ТМГ и функционального состояния организма человека в целом, находящегося в различных экологических условиях. В этой связи такая проверка выполнялась вместе с проверкой эффекта Еськова-Зинченко применительно к ТМГ [2, 8-15], когда отсутствует статистическая устойчивость выборки ТМГ даже у одного испытуемого.

Объекты и методы исследования. В настоящих исследованиях объектом для наблюдения являлись испытуемые – молодые девушки (средний возраст 23 года), которые подвергались локальному холодовому воздействию. Регистрация ТМГ проводилась по стандартной методике: сидя в комфортном положении испытуемым необходимо было удерживать указательный палец кисти верхней правой конеч-

ности в статическом положении над токовихревым датчиком на определенном расстоянии. Показатели снимались *до* и *после* гипотермического (локального холодового) воздействия. Всего было исследовано 15 человек, которые проживали на Севере более 20 лет, на предмет состояния их *нервно-мышечной системы* (НМС) в условиях гипотермии.

Информация о состоянии параметров произвольных микродвижений конечностей была получена на базе прибора «Тремограф», который обеспечивает регистрацию кинематограмм (движения пальцев руки в заданном режиме). В основе работы устройства лежат токовихревые датчики с блоками усилителей, фильтров, которые подключаются к блоку 16-ти канального аналого-цифрового преобразователя и позволяют прецизионно (до 0,01 мм) определять координату $x=x(t)$ положения конечности с пластинкой в пространстве по отношению к регистратору (токовихревому датчику) [2, 8, 12-16]. Регистрация сигналов смещения конечности $x_j=x_i(t)$ и их обработка (получение производной от x_j , т.е. $x_2=dx_1/dt$) осуществлялась с помощью программных продуктов на базе ЭВМ с использованием *быстрого преобразования Фурье* (БПФ) и *Wavelett* анализа (Моррета) для представления неперiodических сигналов в виде непрерывной функции $x=x(t)$ [14, 16, 17].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 6.1». Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики. Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров ТМГ для группы 15-ти девушек как до, так и после гипотермического воздействия. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок k , получаемых параметров ТМГ у группы испытуемых. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL* [5, 9].

Результаты и их обсуждения. Первоначально был выполнен статистический анализ динамики параметров треморограмм (для 15-ти испытуемых в координатах $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику) группы девушек до и после локального холодового воздействия. С помощью анализатора сигналов в каждой выборке ТМГ (5 сек. регистрации) были получены 500 значений координат $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику для каждого из 15-ти испытуемых. Далее производился их анализ с помощью различных методов.

Таблица 1

Результаты статистической проверки на соответствие закону нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилка) параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до и после локального холодового воздействия

N	До воздействия					После воздействия				
	W	P	Процентили %			W	P	Процентили %		
			50, Me	5, %	95, %			50, Me	5, %	95, %
1	0,925	0,000	0,695	0,675	0,723	0,958	0,000	0,675	0,663	0,693
2	0,979	0,000	0,780	0,753	0,813	0,924	0,000	0,718	0,692	0,775
3	0,983	0,000	0,730	0,706	0,762	0,943	0,000	0,778	0,738	0,800
4	0,947	0,000	0,735	0,697	0,767	0,955	0,000	0,733	0,689	0,759
5	0,963	0,000	0,773	0,743	0,789	0,969	0,000	0,779	0,743	0,814
6	0,951	0,000	0,687	0,673	0,714	0,848	0,000	0,653	0,635	0,713
7	0,978	0,000	0,845	0,825	0,865	0,888	0,000	0,732	0,694	0,754
8	0,959	0,000	0,686	0,656	0,714	0,936	0,000	0,903	0,878	0,915
9	0,951	0,000	0,808	0,779	0,831	0,974	0,000	0,749	0,737	0,764
10	0,960	0,000	0,619	0,597	0,656	0,993	0,000	0,801	0,754	0,839
11	0,961	0,000	0,730	0,708	0,750	0,944	0,000	0,724	0,707	0,754
12	0,982	0,000	0,762	0,711	0,816	0,979	0,000	0,694	0,656	0,722
13	0,945	0,000	0,697	0,685	0,715	0,971	0,000	0,663	0,647	0,676
14	0,977	0,000	0,651	0,631	0,664	0,955	0,000	0,787	0,759	0,821
15	0,982	0,000	0,782	0,761	0,802	0,944	0,000	0,585	0,555	0,643
X_{cp}	0,963	0,000	0,733	0,707	0,759	0,945	0,000	0,732	0,703	0,763

Примечание: W – критерий Шапиро-Уилка (*Shapiro-Wilk*) для проверки типа распределения признака; p – достигнутый уровень значимости, полученный в результате проверки типа распределения по критерию Шапиро-Уилка (критическим уровнем значимости принят $p<0,05$). X_{cp} – средние арифметические значения; Me – медиана (5%; 95%) для описания асимметричных распределений использована медиана, а в качестве мер рассеяния процентили (5-й и 95-й)

В табл. 1 представлены результаты статистической обработки параметров координат ТМГ в группе испытуемых *до* и *после* локального холодового воздействия на предмет проверки соответствия нормального закона распределения. Так как данные параметров ТМГ распределены не нормально, то в дальнейшем результаты представлялись медианами и процентилями (5-й и 95-й).

Также в табл. 1 представлена динамика средних значений X_{cp} и медиан параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до и после локального холодового воздействия. Средние значения и значения медиан параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ уменьшаются после локального холодового воздействия на 0,001 у.е., что статистически не является достоверным различием в оценке ответной реакции НМС человека на внешнее неблагоприятное воздействие [13]. Иными словами традиционная статистика дает низкую эффективность в оценке ТМГ.

Для проверки эффекта Еськова-Зинченко были рассчитаны матрицы парных сравнений выборок для всех 15-ти девушек (всего 225 пар сравнения, из которых независимых 105). Результаты попарного сравнения средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до локального холодового воздействия с помощью критерия Ньюмена-Кейлса представлены в табл. 2. Отсюда следует, что число K пар выборок ТМГ, которые следует отнести к одной генеральной совокупности, в табл. 1 невелико ($K_1=9$).

Таблица 2

Результаты попарного сравнения выборок ТМГ и их средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до локального холодового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса ($K_1=9$)

<i>N</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,0	0,0	0,0	0,0	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,00	0,00
2	0,0		0,0	1,0	0,0	0,00	0,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,0	0,0		0,0	1,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00
4	0,0	1,0	0,0		0,0	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,0	0,0	1,0	0,0		0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
7	0,0	0,8	0,0	1,0	0,0	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
11	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
<i>P>0,0</i>	0	2	1	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
														Σ	18

Примечание: *p* – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

Таким образом, достигнутые уровни значимости параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до локального холодового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса показывает, что среди всех сравниваемых 105 пар ТМГ только для $K=9$ значения критерия Ньюмена-Кейлса превышают граничные значения ($p=0,05$). Следовательно, у этих 9-и пар нет существенных статистических различий. Остальные 96 пар имеют существенные статистически значимые различия. В целом, среднее число совпадений $n_{до} = 9/105 = 0,085$. Однако в этой табл. 2 отсутствуют поддиагональные элементы, у которых $p>0,05$. Это означает, что при последовательной регистрации ТМГ мы в 105-ти случаях не можем получить равенство $f_j(x_i) = f_{j+1}(x_i)$. В целом, гипотеза «Повторение без повторений» Н.А.Бернштейна в интерпретации эффекта Еськова-Зинченко может быть проверена для каждого испытуемого при многократных повторениях регистрации ТМГ и построении 15-ти подобных матриц для каждой девушки (что было выполнено отдельно).

Таблица 3

Результаты попарного сравнения выборок и их средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек после локального холододового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса ($K_2=10$)

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,0	0,0	0,0	0,0	0,42	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,0		0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
3	0,0	0,0		1,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,0	0,0	1,0		0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,0	0,0	0,0	0,0		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,03
6	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	1,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,24	0,00
11	0,0	0,0	1,0	1,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,02	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
P>0,0	2	2	2	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
															Σ
															20

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

Таблица 4

Уровни значимости для попарных сравнений параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до и после локального холододового воздействия с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*WilcoxonSignedRanksTest*), $K_3=3$

N	Параметры треморограмм после локального холододового воздействия														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Параметры треморограмм до локального холододового воздействия	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	2	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	3	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	4	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	5	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0	0,0
	11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0	0,0
	12	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0	0,0
	13	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		0,0
	14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	15	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

В табл. 3 представлены результаты попарного сравнения выборок ТМГ и их достигнутые уровни значимости параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек после локального холододового воздействия с помощью непараметрического критерия Ньюмена-Кейлса. Из табл. 3 следует, что среди

всех сравниваемых 105 пар ТМГ у 10-и значений – критерий Ньюмена-Кейлса превышает граничное значение ($p=0,05$). Следовательно, у этих 10-и пар нет существенных различий. Остальные 95 пар имеют существенные, статистически значимые различия. В целом, среднее число совпадений $n_{\text{после}}=10/105=0,095$.

Для выявления различий средних значений рангов по параметрам координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до и после локального холодового воздействия (парное сравнение значений координат тремора у 15-ти испытуемых) использовался непараметрический критерий Вилкоксона (табл. 4). Результаты такого парного сравнения имеют общее число пар =225.

Оценка статистической значимости результатов представлена в табл. 4, где результат попарного сравнения параметров координат $x_i=x_i(t)$ треморограмм у 15-ти девушек до и после локального холодового воздействия показал, что локальное холодовое воздействие значимо влияет на параметры ТМГ практически всех испытуемых, т.к. величина K_3 резко сократилась ($K_3=3$, т.е. почти все выборки различные!) [7]. Это свидетельствует о существенном изменении в параметрах НМС при гипотермии, за исключением 3 пар сравнений до и после воздействия, чьи значения достигнутого уровня значимости (p) выше критического ($p>0,05$). Из табл. 4 следует, что 5-й испытуемый до воздействия не отличается по параметрам тремора от 3-го испытуемого после воздействия $p=0,07$ и так же он не отличается от 11-го испытуемого после холодового воздействия $p=0,33$; а 6-й испытуемый до воздействия от 2-го испытуемого после воздействия $p=0,06$, а, значит, статистически значимых различий в параметрах ТМГ у этих испытуемых нет. В целом холодовое воздействие делает выборки ТМГ существенно различными. По параметрам тремора группа до воздействия и после воздействия холодом различается существенно, т.к. из всех 225 разных пар сравнения выборок ТМГ только у $K_3=3$ мы имеем статистическое совпадение.

Заключение. Тремор является характерным примером хаотической динамики поведения параметров НМС, как сложной биосистемы. Параметры тремора ($x_1(t)$, $x_2(t)$, и $x_3(t)$), демонстрируют неповторимую динамику, которую невозможно изучать в рамках традиционной науки, т.е. детерминизма или стохастики. Функции распределения $f(x)$ непрерывно изменяются у каждого испытуемого, а значит, любые статистические результаты имеют ежесекундный (для тремора) характер изменения (хаотического). Это представляет эффект Еськова-Зинченко в аспекте изучения ТМГ [2, 9-16].

Новые методы исследования функциональных систем организма человека на Севере – построение матриц (15×15) могут быть использованы для оценки влияния холода на индивидуальный функциональный резерв человека. Изучение состояния механизмов регуляции, определение степени напряжения регуляторных систем имеют большое значение для оценки особенностей адаптации организма человека, проживающего на территории ХМАО – Югры. В этом случае матрицы парных сравнений выборок показывают существенные различия между состоянием НМС до охлаждения и после такового ($K_3=3$).

Литература

1. 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.
2. Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю., Ключ Л.Г. Термодинамика в эффекте Еськова – Зинченко при изучении стационарных состояний сложных биомедицинских систем // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 18–25.
3. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикова О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трех возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 9. С. 50–55.
4. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Каргашова Н.М., Попов Ю.М., Хадарцев А.А. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиций компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. 12, № 1. С. 12–14.
5. Еськов В.М., Майстренко В.И., Майстренко Е.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Исследование корреляции показателей функциональной асимметрии полушарий головного мозга с результатами учебной деятельности учащихся // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 3. С. 205–207.
6. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм. Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.
7. Еськов В.М. Третья парадигма. Российская академия наук, научно-проблемный совет по биофизике. Самара, 2011.
8. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Модели хаоса в физике и теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 2. С. 42–56.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Поскина Т.Ю. Эффект Н.А. Бернштейна в оценке параметров тремора при различных акустических воздействиях // Национальный психологический журнал. 2015. № 4(20). С. 66–73.
10. Еськов В.М., Полухин В.В., Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Глазова О.А. Гомеостатические системы не могут описываться стохастическим или детерминированным хаосом // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 28–33.
11. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатов М.А. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 3. С. 25–32.
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. С. 3–15.
13. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Еськов В.В. Эффект Еськова – Зинченко опровергает представления Prigogine I.R., Wheeler J.A. и Gell-Mann M. о детерминированном хаосе биосистем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 34–43.
14. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движений с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188.
15. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Еськов В.В. Понятие эволюции Гленсдорфа-Пригожина и проблема гомеостатического регулирования в психофизиологии // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. № 1. С. 3–24.
16. Филатов М.А., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю., Поскина Т.Ю. Понятие произвольных движений с позиций эффекта Еськова-Зинченко в психофизиологии движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 1. С. 24–32.
17. 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://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf> (дата обращения 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.

References

1. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [A new method for identification of chaotic and stochastic parameters of ecological environment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(2):39-41. Russian.
2. Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TY, Klyus LG. Termodinamika v effekte Es'kova – Zinchenko pri izuchenii statsionarnykh sostoyaniy slozhnykh biomeditsinskikh system [Thermodynamics in effect Eskova - Zinchenko in the study of stationary states of complex biomedical systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):18-25. Russian.
3. Garaeva GR, Es'kov VM, Es'kov VV, Gudkov AB, Filatova OE, Khimikova OI. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov trekh vozrastnykh grupp predstaviteley korennoy naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio three age groups of the indigenous population of Ugra]. Ekologiya cheloveka. 2015;9:50-5. Russian.
4. Es'kov VM, Zhivoglyad RN, Kartashova NM, Popov YM, Khadartsev AA. Ponyatie normy i patologii v fazovom prostranstve sostoyaniy s pozitsiy kompartmentno-klasternogo podkhoda [The concept of normal and pathological states in the phase space with the position kompartmentno-cluster approach]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;12(1):12-4. Russian.
5. Es'kov VM, Maystrenko VI, Maystrenko EV, Filatov MA, Filatova DYu. Issledovanie korrelyatsii pokazateley funktsional'noy asimmetrii polushariy golovnoy mozga s rezul'tatami uchebnoy deyatel'nosti uchashchikhsya [Correlation Study of indicators of functional asymmetry of the cerebral hemispheres with the results of learning activities of students]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(3):205-7. Russian.
6. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Fractal patterns of human development and humanity on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.
7. Es'kov VM. Tret'ya paradigma [The third paradigm]. Rossiyskaya akademiya nauk, nauchno-problemnyy sovet po biofizike. Samara; 2011. Russian.
8. Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Modeli khaosa v fizike i teorii khaosa-samoorganizatsii [Models of chaos in physics and chaos theory, self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;2:42-56. Russian.
9. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Poskina TY. Effekt N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2015;20:66-73. Russian.

10. Es'kov VM, Polukhin VV, Filatova DY, El'man KA, Glazova OA. Gomeostaticheskie sistemy ne mogu opisivat'sya stokhasticheskim ili determinirovannym khaosom [Homeostatic systems can not be described by a stochastic or deterministic chaos]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(4):28-33. Russian.

11. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Filatov MA. Zhivye sistemy (kompleksity) s po-zitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Living systems (kompleksity) with on-zitsy chaos theory - self]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):25-32. Russian.

12. Es'kov VM, Es'kov VV, Vokhmina YV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya khaoticheskoy dinamiki kollektivnykh mod kak sposob opisaniya povedeniya zhivykh system [The evolution of chaotic dynamics of collective modes as a way to describe the behavior of living systems]. Vestnik moskovskogo universiteta.seriya 3: fizika. astronomiya. 2016;2:3-15. Russian.

13. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Es'kov VV. Effekt Es'kova – Zinchenko oproverkaet predstavleniya Prigogine I.R., Wheeler J.A. i Gell-Mann M. o determinirovannom khaose biosistem – complexity [Effect Eskova - Zinchenko denies representation Prizhogine IR, JA Vneeler and Gell-Mann M. deterministic chaos of biological systems– complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):34-43. Russian.

14. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheniy s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of movement from the point of chaos theory - self]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.

15. Zinchenko YP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponyatie evolyutsii Glensdorfa-Prigozhina i pro-blema gomeostaticheskogo regulirovaniya v psikhofiziologii [The concept of evolution Glansdorff-Prigogine and pro-homeostatic regulation problem in psychophysiology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-24. Russian.

16. Filatov MA, Veraksa AN, Filatova DY, Poskina TYu. Ponyatie proizvol'nykh dvizheniy s pozitsiy efekta Es'kova-Zinchenko v psikhofiziologii dvizheniy [The concept of voluntary movements with positions Eskova-Zinchenko effect in psychophysiology of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;1:24-32. Russian.

17. Khadartsev AA, Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA. Pyat' printsiptov funktsionirovaniya slozhnykh sistem, sistem tret'ego tipa [Five principles of the functioning of complex systems, the third type of system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Mar 25];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf>. DOI: 10.12737/10410.

Библиографическая ссылка:

Майстренко Е.В., Белошенко Д.В., Баженова А.Е., Нерсисян Н.Н. Влияние холода на параметры треморограмм у испытуемых // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/1-7.pdf> (дата обращения: 22.12.2016). DOI: 12737/23742.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРЁХ ТИПОВ УГЛЕРОДНЫХ НАНОВОЛОКОН НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

В.В. ЧАЙКА*, А.А. СЕРГИЕВИЧ*, Н.В. САЯПИНА**, Т.А. БАТАЛОВА**, И.В. МИШАКОВ***,
А.А. ВЕДЯГИН***, К.С. ГОЛОХВАСТ*

* *Дальневосточный федеральный университет, ул. Суханова, 8, Владивосток, 690000, Россия, e-mail: altexes@mail.ru*

** *Амурская государственная медицинская академия, ул. Горького, 95, г. Благовещенск, Амурская область, 675000, Россия*

*** *Институт катализа им. Г.К. Борескова, Академика Лаврентьева пр-т, д. 5, Новосибирск, 630090, Россия*

Аннотация. Применение наноматериалов, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, поднимает ряд вопросов об экологической безопасности и оценки возможных рисков. Последнее требует тщательного изучения механизмов отрицательного токсического или положительного биологического эффектов на организменном, системном и клеточном уровнях, что позволит раскрыть их уникальные реакционные способности изменять физико-химические свойства окружающей жидкостной среды. В настоящей работе представлены результаты исследования влияния 3 типов углеродных нановолокон на организм крыс линии Вистар при пероральном введении с пищей в дозе 500 мг/кг тела в течение 14 дней. Углеродные нановолокна по результатам электронной микроскопии имели линейные размеры: средний диаметр 85 нм и длину 5-50 мкм. Показано влияние нановолокон на гистологическое строение желудка, кишечника и печени крыс. Отмечается ответная реакция на механическое раздражение: повышенное слизеобразование, утолщение слизистой, увеличение лимфоидных фолликулов, и, в ряде случаев, вакуолизация и некроз. Таким образом, показано выраженное влияние наноматериалов на гистологическое строение органов пищеварительной системы после перорального применения и существует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса ввиду высокой важности технологического процесса получения перспективных наноматериалов. Полученные данные согласуются с данными других авторов.

Ключевые слова: углеродные нановолокна, токсичность, крысы Вистар.

MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE 3 TYPES OF CARBON NANOFIBRES EFFECTS ON DIGESTIVE ORGANS IN VISTAR RATS DURING ORAL INTRODUCTION

V.V. TCHAIKA*, A.A. SERGIEVICH*, N.V. SAYAPINA**, T.A. BATALOVA**, I.V. MISHAKOV***,
A.A. VEDYAGIN***, K.S. GOLOKHVAST*

* *Far Eastern Federal University, Suchanov str., 8, Vladivostok, 690000, Russia, e-mail: altexes@mail.ru*

** *Amur State Medical Academy, Gorkogo str., 95, Blagoveschensk, 675000, Russia*

*** *G.K. Boreskov Institute of catalysis, Ak. Lavrenyeteva str., 5, Novosibirsk, 630090, Russia*

Abstract. The use of nano-materials, according to currently available data, raises a number of questions about the environmental safety and risk-assessment. It requires careful study of the toxic mechanisms of negative or positive biological effects at the organism, systemic and cellular levels that will reveal their unique reactivity to modify physico-chemical properties of the surrounding liquid environment. Results of research of the 3 types of carbon nanofibres effects on an organism of Vistar rats at oral introduction with food in a dose of 500 mg/kg of a body within 14 days are presented. Carbon nanofibres by results of electronic microscopy had the linear sizes: average diameter is 85 nanometers and length of 5-50 microns. Influence of nanofibres on a histologic structure of a stomach, intestines and a liver of rats is shown. Response to mechanical irritation is noted: the raised slime production, a thickening mucous, increase in lymphoid follicles, and in some cases, a vacuolation and a necrosis. Thus, it is shown a marked effect of nano-materials on the histological structure of the digestive system after oral administration. So there is a need for further study of this issue due to the high importance of the technological process of obtaining of promising nano-materials. The obtained data are consistent with the data of other authors.

Key words: carbon nanofibers, toxicity, Wistar rat.

В последнее время на углеродные нановолокна обращают всё больше внимания [2, 4-6, 8, 11].

Их применяют в широкой области технологии, в том числе, от текстильной промышленности, для производства нанотканей [3] до сорбции токсичных соединений и адресной доставки лекарств [9].

Но, как показывают данные исследователей, существует опасность для окружающей среды и здоровья человека при применении наноматериалов, в том числе, нановолокон, [7, 10, 12]. Углеродные нанотрубки и нановолокна могут быть более токсичными, чем кварцевые волокна. Как сообщается в одной из работ [1], заметная цитотоксичность однослойных нанотрубок наблюдается при 6-часовой экспозиции и увеличивается на 35% при повышении концентрации трубок до 11,3 мкг/см².

Цель данной работы изучить морфологические изменения в пищеварительном тракте у животных при пероральном применении 3 типов углеродных нановолокон.

Материал и методы исследования. Все опыты с животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Перед выполнением работ всех животных содержали в одинаковых условиях. Не менее 10 дней перед началом эксперимента крысы получали полноценный пищевой рацион в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (1977).

Для определения влияния углеродных нановолокон (УНВ) на морфологию внутренних органов при пероральном введении использованы самцы крыс линии Вистар массой 300 г. Они получали УНВ с пищей в дозировке 500 мг/кг массы тела в течение 14 дней. УНВ перемешивали с едой (стандартный комбикорм) и контролировали процесс поедания.

Животных разделяли на 4 экспериментальные группы по 10 особей в каждой, в том числе: «Контроль» - животные, которые не получали минералы, «КМ2» - крысы, получавшие УНВ КМ2-56-БР, «БР» - крысы, получавшие УНВ 56-БР, «ОБР» - крысы, получавшие УНВ 56-ОБР.

Углеродные нановолокна были синтезированы в Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (Новосибирск) путём каталитического разложения пропан-бутановой смеси (C₃-C₄) на гетерогенном катализаторе 90%NiO+10%Al₂O₃, приготовленном методом соосаждения нитратов никеля и алюминия. Синтез проводили на установке с роторным реактором при 500°C. Выход углеродного продукта составил 24 г/г (кат). Морфология полученных углеродных нитей соответствовала коаксиально-коническому типу. Полученный образец (56БР) был разделен на 3 части. Вторая часть была обработана в концентрированной азотной кислоте (30 мин), что позволило удалить дисперсные частицы никеля из состава углеродного материала (56-ОБР). Третья часть исходного материала 56БР была подвергнута влажному размолу в керамической мельнице в суспензии с водой в течение 24 часов (КМ2-56БР). По данным электронной микроскопии, средний диаметр углеродных нитей во всех трех образцах составил 85 нм и не менялась при обработке, а длина нитей немного уменьшилась при размельчении. Длина нитей колебалась в пределах 5-50 мкм. Характеристика разных УНВ приводится в табл. 1.

Таблица 1

Физико-химические параметры УНВ, взятых в эксперимент

Характеристика	Диаметр УНВ, нм	Длина УНВ, мкм	Площадь удельной поверхности УНВ, м ² /г
56-БР	от 20 до 200 (в среднем 85)	5-50	105
КМ2-56-БР			103
56-ОБР			125

УНВ представляли собой агрегаты разного размера (рис. 1).

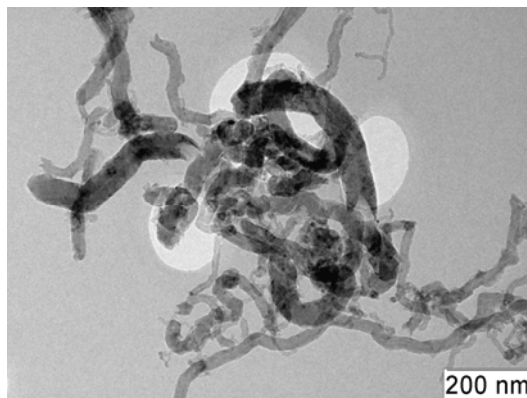


Рис. 1. Агрегат углеродных нановолокон БР-56. Электронная трансмиссионная микроскопия. Измерительный отрезок 200 нм

Гранулометрический анализ размера агрегатов УНВ проводили на лазерном анализаторе частиц *Analysette 22 NanoTech* (фирма *Fritsch*).

Забор материала осуществлялся после наркотизации крысы внутримышечным введением 0,5 мл 5% раствора кетамина. Блоки фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина «*Histoline*» (Элемент, Россия), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в парафин «*Histomix Extra*» (БиоВитрум, Россия). Из полученных блоков готовили полутонкие срезы, окрашивали гематоксилин-эозином, изучали под световым микроскопом «*Zeiss Axio Observer A1*» (*Zeiss*, Германия), для фотосъемки – «*Axio Cam 3*» (*Zeiss*, Германия) и программу компьютерной морфометрии «*AxioVision 4.2*».

Результаты и их обсуждение. УНВ при введении животным с кормом не выявлялись в виде индивидуальных структур и были представлены агрегатами разного размера.

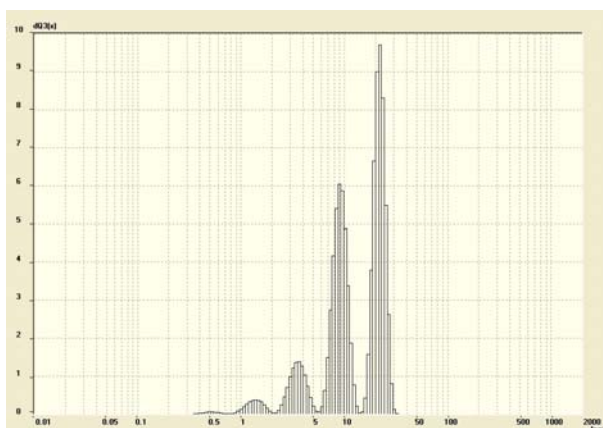


Рис. 2. Распределение агрегатов УНВ 56-БР по размеру и их доля (%) в типовом образце

Для удобства результаты лазерной гранулометрии сведены в табл. 2.

Таблица 2

Физико-химические параметры УНВ, взятых в эксперимент

Характеристика	Средний арифметический диаметр агрегатов УНВ, мкм	Площадь удельной поверхности агрегатов УНВ, см ² /см ³
56-БР	14,52	7549,34
КМ2-56-БР	25,22	8983,11
56-ОБР	–	–

Как можно видеть агрегаты обладают высокой площадью удельной поверхности и могут сорбировать биомолекулы и нарушать ход нормальных биохимических и физиологических процессов.

Гистологическое строение ткани желудка (рис. 3а и б), при световой микроскопии в экспериментальных группах животных, получавших с кормом УНВ, выявило ряд отличий от контроля.

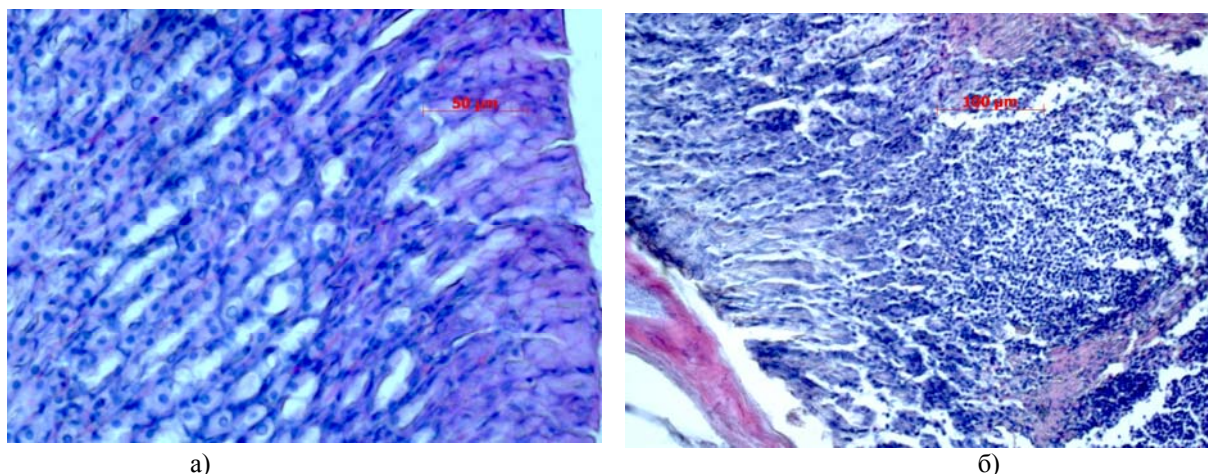


Рис. 3. Гистологическое строение желудка у крыс при введении УНВ разных типов. а) Желудок крысы в группе КМ2. Поверхностный слой слизистой желудка отсутствуют ядра, граница клеток стерта. Окраска гематоксилин-эозином. б) Желудок крысы в группе 56-ОБР. Крупный лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) $\times 400$, б) $\times 200$

В целом, в группах 56-БР, КМ2 и 56-ОБР отмечается утолщение слизистой оболочки желудка по отношению к группе «Контроль», что является следствием механического раздражения УНВ. Подслизистая и серозная оболочка, гладкая мускулатура во всех группах без патологических изменений. Сосуды полнокровны, но стаза не отмечается.

В группе КМ2 в поверхностных слоях слизистой оболочки отмечаются дистрофические изменения и некрозы (рис. 2а). Ядра здесь не прослеживаются, границы клеток стерты. В группе 56-ОБР отмечается в подслизистой оболочке множественные лимфоидные фолликулы (рис. 2б).

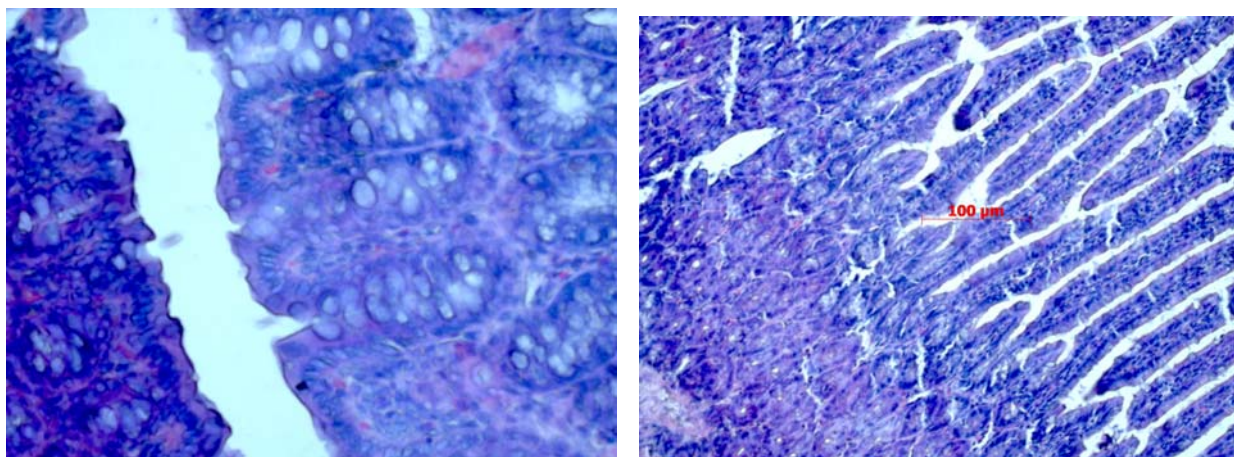
Морфометрические параметры эпителиоцитов желудка в экспериментальных группах приводится в табл. 3.

Таблица 3

Морфометрические параметры эпителиоцитов желудка в экспериментальных группах, мкм

Группа	Длина ядра	Ширина ядра	Площадь ядра	Длина клетки	Ширина клетки	Площадь клетки
Контроль	5,11 \pm 0,46	4,46 \pm 0,46	16,29 \pm 2,58	11,55 \pm 1,5	9,05 \pm 1,46	69,47 \pm 14,74
КМ2	5,41 \pm 0,6	4,69 \pm 0,56	18,62 \pm 3,17	12,22 \pm 1,37	10,24 \pm 1,31	85,05 \pm 15,24
БР	5,15 \pm 0,68	4,49 \pm 0,44	16,85 \pm 3,18	11,6 \pm 1,55	9,32 \pm 1,06	73,3 \pm 12,29
ОБР	5,49 \pm 0,61	4,73 \pm 0,53	18,59 \pm 3,51	12,18 \pm 1,31	9,76 \pm 1,04	78,95 \pm 14,61

Гистологическое строение кишечника (рис. 4а и б), при световой микроскопии в экспериментальных группах выявило ряд отличий от контроля.



а)

б)

Рис. 4. Гистологическое строение кишечника у крыс при введении УНВ разных типов.

а) Кишечник крысы в группе КМ2. Отмечается множество вакуолей.

Окраска гематоксилин-эозином. б) Кишечник крысы в группе 56-ОБР. Отмечается множество вакуолей.

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение а) $\times 400$, б) $\times 200$

В слизистой оболочке в группах КМ2, 56-БР и 56-ОБР наблюдается выраженное слизеобразование. В эпителии множество бокаловидных клеток с вакуолями, заполненными слизью (рис. 4а и 4б). Сосуды полнокровны.

В группе 56-БР и 56-ОБР в подслизистом слое отмечается гипертрофия лимфоидных фолликул. Других патологических изменений не обнаружено.

Морфометрические параметры эпителиоцитов кишечника в контрольной группе и при введении приводятся в табл. 4.

Таблица 4

Морфометрические параметры эпителиоцитов кишечника в экспериментальных группах животных, мкм

группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	4,96 \pm 0,66	3,81 \pm 0,65	12,84 \pm 2,86	14,34 \pm 2,97	8,64 \pm 2,28	60,67 \pm 14,7
КМ2	5,63 \pm 1,07	4,12 \pm 0,85	16 \pm 3,7	16,5 \pm 2,1	7,25 \pm 1,52	76,71 \pm 11,13
БР	6,2 \pm 0,74	4,5 \pm 0,77	18,54 \pm 3,34	17,68 \pm 1,74	6,79 \pm 1,08	85,32 \pm 10,81
ОБР	5,36 \pm 0,74	4,1 \pm 0,7	15,15 \pm 2,56	14,7 \pm 1,6	5,77 \pm 0,57	68,16 \pm 5,56

Ткани печени во всех экспериментальных группах не отличается от контрольной. Не было выявлено никаких патологических признаков: дистрофии, некроза, отека, воспаления. Можно лишь отметить, что при введении УНВ наблюдается более выраженное полнокровие сосудов и инфильтрацию эритроцитами (рис. 5).

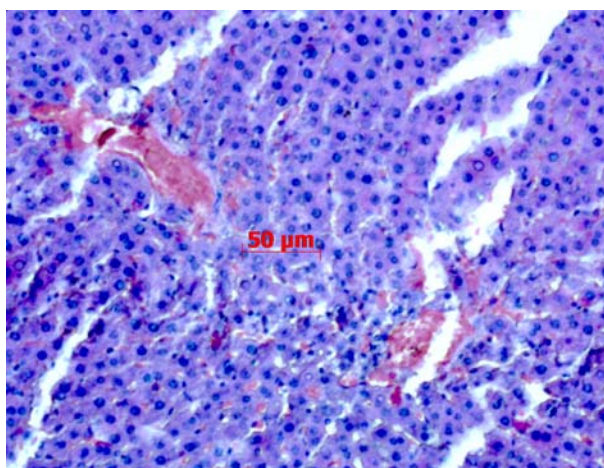


Рис. 5. Гистологическое строение печени у крыс в группе KM2. Отмечается полнокровие и инфильтрация эритроцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$

Морфометрические параметры гепатоцитов в контрольной и экспериментальной группе «Куликовской» приводится в табл. 5.

Таблица 5

Морфометрические параметры гепатоцитов в экспериментальных группах животных, мкм

группа	длина ядра	ширина ядра	площадь ядра	длина клетки	ширина клетки	площадь клетки
Контроль	6,23±0,56	5,67±0,52	26,73±4,07	15,9±1,47	13,3±1,73	150,56±22,1
KM2	6,59±0,57	5,89±0,4	29,13±3,78	15,32±1,05	13,29±1,02	145,59±12,9
БР	6,61±0,63	5,85±0,72	28,89±5,48	15,75±1,3	13,48±2,13	148,68±17,71
ОБР	6,45±0,39	5,83±0,4	28,5±3,4	15,1±1,36	12,84±1,36	139,74±21,86

Как можно видеть по нашим результатам разные виды УНВ оказывают выраженного влияния на гистологическое строение органов пищеварения при пероральном введении.

Так, подслизистая и серозная оболочка желудка, гладкая мускулатура во всех группах без патологических изменений. Но в слизистой оболочке всех экспериментальных групп (KM2, 56-БР и 56-ОБР) наблюдается утолщение по отношению к группе «Контроль».

В кишечнике крыс всех экспериментальных групп наблюдается множество бокаловидных клеток с вакуолями, заполненными слизью (рис. 3а и 3б), и как следствие, выраженное слизиобразование, сосуды полнокровны, что является следствием механического раздражения нановолокнами.

Ткань печени отреагировала менее выражено – можно лишь отметить, что при введении УНВ наблюдается более выраженное полнокровие сосудов и инфильтрацию эритроцитами.

Есть также реакция иммунной системы – при введении УНВ 56-БР и 56-ОБР в подслизистом слое отмечается гипертрофия лимфоидных фолликул.

Выраженное токсическое свойство, связанное по-видимому, как и другие обнаруженные эффекты, с механическим повреждением ткани и заключается в дистрофических изменениях и некрозах слизистой в группе KM2. Возможно это связано с меньшим размером УНВ, возникающем при размоле и высокой площадью поверхности агрегатов (до $8983,11 \text{ см}^2/\text{см}^3$).

В целом, наши результаты созвучны данным других исследователей. В работе [12, 13] изучали зависимость токсичности нанотрубок и нановолокон от соотношения длина/диаметр и наличия различных функциональных групп на их поверхности. Токсичность многослойных нанотрубок оказалась ниже токсичности нановолокон, причем токсичность нанотрубок возрастает с увеличением отношения длина/диаметр.

Несомненно, что данная работе требует дальнейшего изучения ввиду высокой важности технологического процесса получения перспективных наноматериалов.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента РФ для молодых докторов наук (МД-7737.2016.5).

Литература

1. Андреев Г.Б., Минашкин В.М., Невский И.А., Путилов А.В. Материалы, производимые по нанотехнологиям: потенциальный риск при получении и использовании // Российский химический журнал. 2008. Т. 52, № 5. С. 32–38.
2. Дриаева М.Д., Сыпченко А.Я., Туктамышев И.Ш., Удина Н.В., Хадарцев А.А. Изучение влияния свойств шунгита на микроорганизмы // Вестник новых медицинских технологий. 2003. №4. С. 60–61.
3. Кричевский Г.Е. Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды. М.: «Известия», 2011. 528 с.
4. Митрофанов И.В., Туктамышев И.Ш. Шунгиты в стоматологии // Вестник новых медицинских технологий. 2003. №4. С. 55.
5. Морозов В.Н., Натарева Э.В., Платонов В.В., Руднева Н.А., Туктамышев И.И., Туктамышев И.Ш., Яшин А.А. Возможности шунгита в кондиционировании питьевой воды и лечении заболеваний кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2004. №4. С. 71–73.
6. Хадарцев А.А., Туктамышев И.И., Туктамышев И.Ш. Шунгиты в медицинских технологиях // Вестник новых медицинских технологий. 2002. №2. С. 83.
7. Delorme M.P., Muro Y., Arai T., Banas D.A., Frame S.R., Reed K.L., Warheit D.B. Ninety-day inhalation toxicity study with a vapor grown carbon nanofiber in rats // Toxicol Sci. 2012. Vol. 128, №2. P. 449–460.
8. Feng L., Xie N., Zhong J. Carbon Nanofibers and Their Composites: A Review of Synthesizing, Properties and Applications // Materials. 2014. №7. P. 3919–3945.
9. He C., Nie W., Feng W. Engineering of biomimetic nanofibrous matrices for drug delivery and tissue engineering // Journal of Materials Chemistry B. 2014. Vol. 2, № 45. P. 7828–7848.
10. Horváth L., Magrez A., Schwaller B., Forró L. Toxicity Study of Nanofibers // Supramolecular Structure and Function. 2011. №10. P. 133–149.
11. Huang X. Fabrication and properties of carbon fibers // Materials. 2009. №2. P. 2369–2403.
12. Magrez A., Kasas S., Salicio V., Pasquier N., Seo J.W., Celio M., Catsicas S., Schwaller B., Forro L. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials // Nano Lett. 2006. № 6. P. 1121–1125.
13. Murray A.R., Kisin E.R., Tkach A.V., Yanamala N., Mercer R., Young S.H., Fadeel B., Kagan V.E., Shvedova A.A. Factoring-in agglomeration of carbon nanotubes and nanofibers for better prediction of their toxicity versus asbestos // Part. Fibre. Toxicol. 2012. №9. P. 10.

References

1. Andreev GB, Minashkin VM, Nevskiy IA, Putilov AV. Materialy, proizvodimye po nanotekhnologiyam: potentsial'nyy risk pri poluchenii i ispol'zovanii [The materials produced by nanotechnology: a potential risk in obtaining and using]. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal. 2008;52(5):32-8. Russian.
2. Driaeva MD, Syphenko AY, Tuktamyshev ISh, Uдина NV, Khadartsev AA. Izuchenie vliyaniya svoystv shungita na mikroorganizmy [The study of the properties of shungite effect on microorganisms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2003;4:60-1. Russian.
3. Krichevskiy GE. Nano-, bio-, khimicheskie tekhnologii i proizvodstvo novogo pokoleniya volokon, tekstilya i odezhd [Nano-, bio- and chemical technologies and production of a new generation of fibers, textiles and clothing.]. Moscow: «Izvestiya»; 2011. Russian.
4. Mitrofanov IV, Tuktamyshev IS. Shungity v stomatologii [Shungites in dentistry]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2003;4:55. Russian.
5. Morozov VN, Natarova EV, Platonov VV, Rudneva NA, Tuktamyshev II, Tuktamyshev IS, Yashin AA. Vozmozhnosti shungita v konditsionirovanii pit'evoy vody i lechenii zabolevaniy kozhi [Features shungite in air-conditioning drinking water and the treatment of skin diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;4:71-3. Russian.
6. Khadartsev AA, Tuktamyshev II, Tuktamyshev IS. Shungity v meditsinskikh tekhnologiyakh [Shungites in medical technology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;2:83. Russian.
7. Delorme MP, Muro Y, Arai T, Banas DA, Frame SR, Reed KL, Warheit DB. Ninety-day inhalation toxicity study with a vapor grown carbon nanofiber in rats. Toxicol Sci. 2012;128(2):449-60.
8. Feng L, Xie N, Zhong J. Carbon Nanofibers and Their Composites: A Review of Synthesizing, Properties and Applications. Materials. 2014;7:3919-45.
9. He C, Nie W, Feng W. Engineering of biomimetic nanofibrous matrices for drug delivery and tissue engineering. Journal of Materials Chemistry B. 2014;2(45):7828-48.
10. Horváth L, Magrez A, Schwaller B, Forró L. Toxicity Study of Nanofibers. Supramolecular Structure and Function. 2011;10:133-49.
11. Huang X. Fabrication and properties of carbon fibers. Materials. 2009;2:2369-403.

12. Magrez A, Kasas S, Salicio V, Pasquier N, Seo JW, Celio M, Catsicas S, Schwaller B, Forro L. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. *Nano Lett.* 2006;6:1121-5.

13. Murray AR, Kisin ER, Tkach AV, Yanamala N, Mercer R, Young SH, Fadeel B, Kagan VE, Shvedova AA. Factoring-in agglomeration of carbon nanotubes and nanofibers for better prediction of their toxicity versus asbestos. *Part. Fibre. Toxicol.* 2012;9:10.

Библиографическая ссылка:

Чайка В.В., Сергиевич А.А., Саяпина Н.В., Баталова Т.А., Мишаков И.В., Ведягин А.А., Голохваст К.С. Морфологическая оценка влияния трёх типов углеродных нановолокон на органы пищеварения крыс линии вистар при пероральном введении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-1.pdf> (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21853.

БИОЭФФЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГАЗОВОЙ СМЕСИ И γ -ОБЛУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.Н. ЗОЛОТАРЕВА, Ю.Б. ЧЕРКАСОВА, В.В. ЛОГАЧЕВА, С.А. КОСОБУЦКАЯ

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

Аннотация. На фоне мощного развития атомной энергетики и часто возникающих природных катаклизмов, сопровождающихся чрезвычайными ситуациями техногенного характера, происходит учащение случаев контакта человека с высокими дозами ионизирующего излучения. В связи с этим остро возникает необходимость обеспечения безопасности населения от радиационных воздействий за счет естественных радиомодификаторов, вызывающих активацию защитных сил организма без привлечения медикаментозных средств. Кишечный эпителий слизистой оболочки тощей кишки является второй «критической» системой, определяющей особенности развития острой лучевой болезни при действии летальных доз ионизирующего излучения. С этих позиций актуальным представляется изучение предшествующего применения гипоксической газовой смеси в качестве модификатора на проявления эффектов γ -облучения по реакции морфологических эквивалентов слизистой оболочки тощей кишки, отражающим состояние обменных процессов, активность транспортных систем и местного гомеостатического равновесия. В эксперименте на белых беспородных половозрелых крысах самцах выявлено повышение резистентности слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации гипоксической газовой смесью. Радиопротективный характер модификатора проявлялся восстановлением процессов пристеночного пищеварения и всасывания, по показателям щелочной и кислой фосфатаз и тенденцией к восстановлению гомеостатического равновесия на местном уровне за счет функциональной активности морфофункциональных типов тучных клеток.

Ключевые слова: γ -облучение, гипоксическая газовая смесь, тонкая кишка, сочетанное действие факторов, модификация, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, тучные клетки.

BIOEFFECTS OF HYPOXEMIC GAS MIX AND γ -RADIATION IN EXPERIMENT

S.N. ZOLOTAREVA, Y.B. CHERKASOVA, V.V. LOGACHEVA, S.A. KOSOBUTSKAYA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studentcheskya str., 10, Voronezh, 394036, Russia,
phone: (4732)53 02 93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Abstract. Against the backdrop of strong development of nuclear energy and frequently occurring natural disasters with technogenic emergency situations, there is a higher incidence of human exposure to high doses of ionizing radiation. In this regard, there is acute need to ensure the safety of the population from radiation exposures due to natural radiomodifiers causing the activation of the body's defenses without the involvement of drugs. The intestinal epithelium of a mucous membrane of a lean gut is the second «critical» system defining features of development of sharp radiation sickness at action of lethal doses of ionizing radiation. From these positions studying of the previous use of hypoxemic gas mix as the modifier on manifestations of effects of γ -radiation on reaction of morphological equivalents of a mucous membrane of a lean gut, reflecting a condition of exchange processes, activity of transport systems and local homeostatic balance is represented relevant. It was found an increased resistance of the mucous membrane of the jejunum to modify the conditions of hypoxic gas mixture in an experiment on white mongrel adult male rats. Radioprotective character modifier was manifested by restoration process of membrane digestion and absorption, in terms of alkaline and acid phosphatase, and the tendency to restore homeostatic balance at the local level due to the functional activity of morphofunctional types of mast cells.

Key words: γ -radiation, hypoxemic gas mix, jejunum, combined action of factors, modification, alkaline phosphatase, sour phosphatase, mast cells.

Актуальность. В последние десятилетия за счет мощного развития атомной энергетики и часто возникающих природных катаклизмов, сопровождающихся чрезвычайными ситуациями техногенного характера происходит учащение случаев контакта человека с широким диапазоном доз ионизирующего излучения [1,2,6,7,9]. В связи с этим интерес военных медиков и радиобиологов к проблеме обеспечения безопасности населения от радиационных воздействий не только не ослабевает, а увеличивается.

Актуальность данной проблемы в первую очередь связана с необходимостью поиска естественных радиомодификаторов, вызывающих активацию защитных сил организма без привлечения медикаментозных средств. Особое место среди факторов, способных изменять реакцию биологических объектов на радиационное воздействие принадлежит гипоксии. При этом следует подчеркнуть, что ее воздействие оказывает модифицирующий эффект на радиочувствительность и радиорезистентность организма как в сторону повышения, так и в сторону ослабления, вызывая развитие компенсаторно-приспособительных функциональных и морфологических изменений в разных органах и системах, затрагивая в первую очередь клеточные структуры и неразрывно связанные с ними метаболические процессы [3-5]. Кишечный эпителий слизистой оболочки тощей кишки является второй «критической» системой, определяющей особенности развития острой лучевой болезни при действии летальных доз ионизирующего излучения [8, 9]. С этих позиций изучение предшествующего применения гипоксической газовой смеси в качестве модификатора на проявления эффектов γ -облучения в дозе 10 Гр на слизистую оболочку тощей кишки по структурно-функциональным эквивалентам, отражающим состояние обменных процессов, активность транспортных систем и местного гомеостатического равновесия позволит хотя бы частично решить проблему современной радиобиологии в аспекте повышения естественной радиорезистентности тканей.

Цель исследования – оценка эффективности радиомодифицирующего воздействия гипоксической газовой смеси на γ -облучение в дозе 10 Гр по морфологическим эквивалентам определяющим функциональное состояние слизистой оболочки тощей кишки.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 102 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 220-250 г и начальным возрастом 4 месяца с соблюдением требований хронобиологии. Животных распределяли согласно режимам проведения работы и ее задач на 4 группы. Каждая группа имела четыре временных параметра удаленных от момента воздействия на 1,7; 5; 24 и 72 часа. Таким образом, общее количество групп составило 13.

Первую группу составили животные биологического контроля. Во второй группе животных подвергали однократному воздействию общего *ионизирующего облучения* (ИО) в поглощенной дозе 10 Гр на установке «Хизотрон» (Co^{60} , 1,25 МэВ). Мощность радиационного воздействия составляла 0,86 Гр/мин. Облучение в дозе 10 Гр вызывало у крыс кишечную форму лучевой болезни – начало кривой Раевского. Крыс третьей экспериментальной группы помещали в специальные камеры, представляющие собой полуоткрытые системы, в головной отсек которых подавалась гипоксическая газовая смесь (8% O_2 и 92% N_2). Время подачи газовой смеси 11 мин 38 с. Скорость продувки – 20 л/мин. Животные четвертой группы испытывали сочетанное воздействие ионизирующего облучения с гипоксической газовой смесью (ГГС), при этом γ -облучение крыс проводилось сразу после применения ГГС. Забой экспериментальных и контрольной групп крыс и взятие материала проводился в зимний период в одно и то же время суток.

Тощую кишку фиксировали в растворе Бэккера, стандартно обрабатывали и заливали в парафин. Для обзорных целей парафиновые срединные продольные срезы окрашивали гематоксилином-эозином. *Базальную мембрану* (БМ) эпителиальной выстилки слизистой оболочки тощей кишки выявляли ШИК-реакцией на гликопротеиды. Измерение толщины слизистой оболочки тощей кишки и базальной мембраны эпителиальной выстилки проводили с помощью окуляр-микрометра. При окраске основным коричневым по Шубичу М.Г. с докраской гематоксилином определяли *общее число тучных клеток* (ОЧТК) и соотношение их морфофункциональных типов [2]: *недегранулированные* (НДГ) – определяющие состояние покоя; *дегранулированные* (ДГ) и *вакуолизованные* (ВК) – активные, высвобождающие гепарин и гистамин соответственно. Гистохимические реакции проводили на криостатных срезах, применяя метод одновременного азосочетания с инкубацией в среде, содержащей α -нафтилфосфат (*1-Naphthyl phosphate disodium salt*) и прочный синий *PP* (*fast blue RR salt*) для выявления фермента *щелочная фосфатаза* (ЩФ). Ее определяли в щеточной каемке столбчатых энтероцитов ворсинок. Выявление ферментативной активности *кислой фосфатазы* (КФ) проводили с использованием фосфата нафтола АС-МХ. КФ распределялась в эпителии ворсинок и крипт супрануклеарной зоны.

Анализ светооптической плотности ферментов проводился с использованием программы *Image J*. Статистическую обработку результатов исследований проводилась на ПК *Pentium III-500*, с помощью пакетов программ *Excel 2007*, *SSPS Statgraphics for Windows XP Professional* с использованием параметрических методов. Для оценки модифицирующего эффекта фактора нерадиационной природы на проявления ионизирующей радиации использовали коэффициент синергизма, позволяющий математически оценить силу действия модификатора и его направленность в сторону усиления радиочувствительности или радиорезистентности морфологических структур.

Результаты и их обсуждение. Визуальный осмотр препаратов тощей кишки от экспериментальных крыс после однократного изолированного γ -облучения в дозе 10 Гр выявил общее истончение слизистой оболочки за счет снижения высоты ворсинок и глубины крипт в хронодинамике эксперимента. Наблюдалось частичное опустошение крипт, энтероциты эпителиальной выстилки системы «ворсинка-крипта» уплощенной формы, к концу третьих суток на верхушках ворсин были обнаружены высокие энтероциты с крупным ядром и вакуолизированной цитоплазмой. Обнаруженная морфологическая кар-

тина подтверждает данные о проявлении ранних эффектов γ -облучения, которые характерны именно для тканей с высокой скоростью обновления, как компенсаторно-защитной реакции, препятствующей полному нарушению функциональности слизистой оболочки органа. Морфологические изменения в слизистой оболочке тощей кишки после однократного изолированного применения гипоксической газовой смеси, проявлялись достоверным увеличением высоты ворсинок, тогда как глубина крипт оставалась неизменной в сравнении с контрольной группой. Визуально ворсины и крипты не деформированы, энтероциты ворсин призматической формы. Предшествующее γ -облучению воздействию гипоксической газовой смеси проявлялось истончением слизистой оболочки тощей кишки за счет снижения высоты ворсинок и глубины крипт, с появлением кубического эпителия.

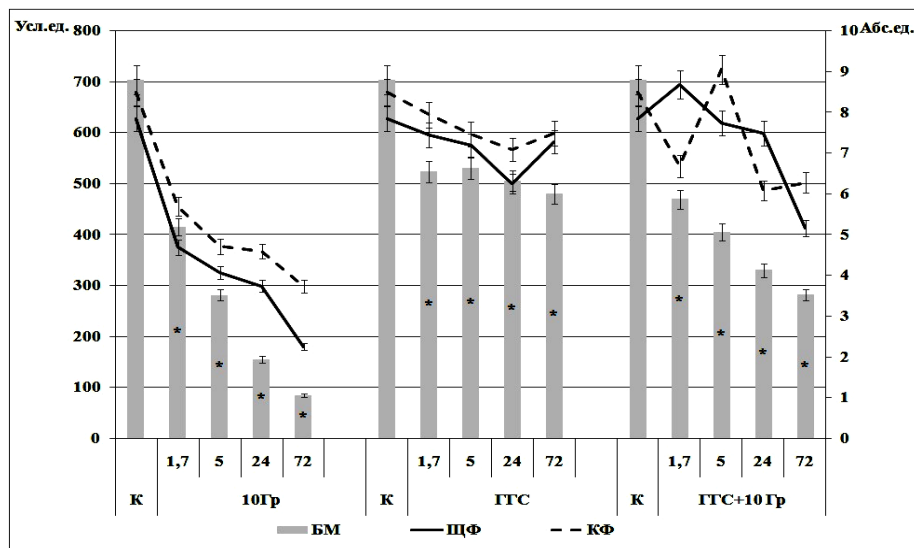


Рис. 1. Динамика гистоэнзиматических показателей слизистой оболочки тощей кишки в условиях эксперимента. Условные обозначения: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

Анализ гистоэнзиматических критериев, отражающих интенсивность обменных процессов слизистой оболочки тощей кишки показал следующее. Облучение в дозе 10 Гр вызывало истончение базальной мембраны эпителия слизистой оболочки в хронодинамике наблюдения ($p < 0,05$). Наблюдалось достоверное снижение активности ЩФ без тенденции к восстановлению и с наибольшей выраженностью для исчерченной каемки эпителия спустя 1,7 часа, а в капиллярной сети стромы ворсинок и межкрип-тальной строме начиная с 5 часа после воздействия фактора. Активность КФ носила сходную направленность независимо от топографии ($p < 0,05$) (рис. 1). Изолированное воздействие гипоксической газовой смеси характеризовалось незначительным достоверным уменьшением толщины базальной мембраны эпителия слизистой оболочки в динамике сроков наблюдения. Светооптическая плотность ферментов в структурах слизистой оболочки тощей кишки мало отличалось от контроля (рис.1). Качественно была выявлена незначительная потеря светооптической плотности ЩФ в средней части ворсин и щеточной каемке энтероцитов. Светооптическая плотность КФ показывала равномерное распределение по всей поверхности ворсин. При сочетанном действии факторов толщина базальной мембраны эпителия была ниже в сравнении с контрольными показателями ($p < 0,05$). Активность ЩФ достоверно возрастала спустя 1,7 часа и затем снижалась к 72 часу с наибольшей интенсивностью в исчерченной каемке и строме ворсинок. Активность КФ повышалась спустя 5 часов с момента воздействия факторов, в дальнейшем испытывая тенденцию к снижению во временной динамике ($p < 0,05$) (рис. 1).

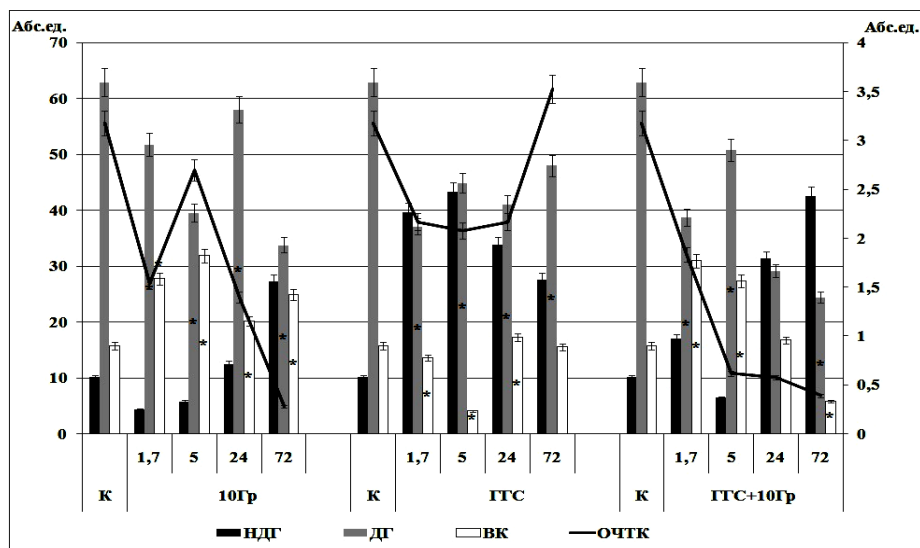


Рис. 2. Динамика тучных клеток соединительнотканной стромы слизистой оболочки тощей кишки в условиях эксперимента. Условные обозначения: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

Рассмотрение динамики изменений общего числа тучных клеток и их функциональных типов представлено на рис. 2. Так, γ -облучение в дозе 10 Гр привело к снижению ОЧТК в соединительнотканной строме слизистой оболочки тощей кишки. Среди морфофункциональных типов тучных клеток наблюдалась тенденция к преобладанию неактивных форм с большей выраженностью на протяжении первых суток эксперимента. Среди активных форм выявлена достоверная смена дегрануляции на лизис по всем срокам наблюдения (рис. 2). Однократное изолированное применение гипоксической газовой смеси проявлялось достоверным снижением ОЧТК начиная с первых часов наблюдения и резким повышением к концу третьих суток ($p < 0,05$). Число ДГ тучных клеток достоверно снижалось в хронодинамике наблюдения, BK формы проявляли разнонаправленную динамику, снижаясь через 1,7 и 5 часа ($p < 0,05$), возрастая через 24 часа ($p < 0,05$) и достигая значений контроля к концу третьих суток эксперимента. В условиях сочетанного действия факторов выявлено достоверное снижение общего числа тучных клеток. Число ДГ тучных клеток было достоверно снижено относительно показателей контроля на протяжении всего времени после воздействия факторов. BK формы достоверно преобладали с 1,7 часа, достигая показателей контроля к 24 часу и достоверно снижались к последнему сроку наблюдения (рис. 2).

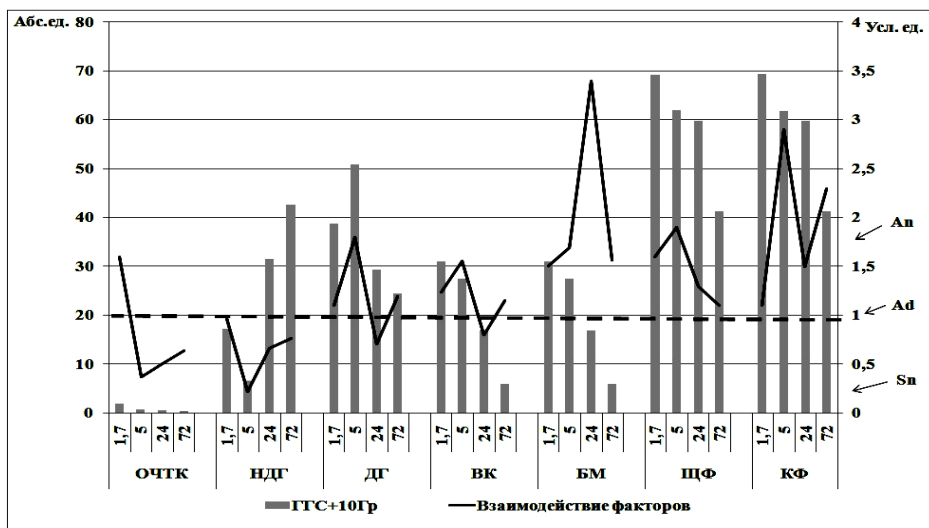


Рис. 3. Модель механизма взаимодействия факторов по морфофункциональным эквивалентам слизистой оболочки тощей кишки при сочетанном воздействии гипоксической газовой смеси и γ -излучения в дозе 10 Гр. Условные обозначения: An – антагонизм, Ad – аддитивизм, Sn – синергизм

Направленность взаимодействия факторов при сочетанном применении проявляла синергический характер по показателям ОЧТК на протяжении всего периода наблюдения, исключая время через 1,7 часа после воздействия, НДГ тучных клеток, приближаясь к эффекту однократного γ -облучения. По активным формам тучных клеток направленность действия факторов смещалась в сторону антагонизма, исключая показатели сформировавшиеся к концу первых суток эксперимента. Достоверный антагонистический эффект был выявлен для показателей толщины базальной мембраны и светооптической плотности щелочной и кислой фосфатаз в хронодинамике эксперимента (рис. 3). Преобладание антагонистического эффекта по реагированию морфологических эквивалентов функционального состояния слизистой оболочки тощей кишки дает возможность предположить повышение резистентности слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации гипоксической газовой смесью.

Заключение. Таким образом, предшествующее применение гипоксической газовой смеси носило радиопротективный характер и проявлялось восстановлением процессов пристеночного пищеварения и всасывания, по показателям щелочной и кислой фосфатаз и тенденцией к восстановлению гомеостатического равновесия на местном уровне за счет функциональной активности морфофункциональных типов тучных клеток и выделяемых ими биологически активных веществ.

Литература

1. Аклев А.В., Иванов В.К., Сазыкина Т.Г., Шинкарев С.М. Последствия ядерной аварии на АЭС «Фукусима-1» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60, № 5. С. 12–24.
2. Воронцова З.А., Черкасова Ю.Б., Золотарева С.Н. Морфолого-статистическая характеристика взаимодействия периферических эндокринных желез в экспериментальной модели отдаленных последствий γ -облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-22. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4797.pdf> (дата обращения 30.04.2014). DOI: 10.12737/3867.
3. Золотарева С.Н. Моделирование и прогнозирование морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации эффектов ионизирующего облучения: дис. ...канд. биол. наук. Тула: ТулГУ, 2009. 178 с.
4. Логачева В.В. Анализ морфофункционального состояния щитовидной железы в прогнозировании радиомодифицирующего эффекта измененной газовой средой и электромагнитным излучением СВЧ-диапазона: дис. ...канд. биол. наук. Тула: ТулГУ, 2007. 215 с.
5. Матющенко Н.С., Закиров Дж.З., Кучук Э.М., Ибраева Н.И. Влияние радиационного воздействия на активность щелочной и кислой фосфатаз у предварительно адаптированных к высокогорью крыс // Материалы 9 международной научно-практической конференции, сборник: Научная индустрия европейского континента, Прага. 2013. Т. 28. С.53–54
6. Слюсарева О.А., Воронцова З.А., Зюзина В.В., Афанасьев Р.В. Эффективность малых доз γ -облучения в морфологостатистическом алгоритме экспериментальных исследований // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, №2. С.166–169.
7. Черкасова Ю.Б. Модельное представление морфофункционального состояния системы периферических эндокринных желез в условиях отдаленности последствий γ -облучения: дис. ...канд. мед. наук. Тула: ТулГУ, 2009. 152 с.
8. Шишкина В.В., Воронцова З.А. Модифицирующие эффекты отдаленных последствий γ -облучения в диапазоне малых доз // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т.19, №2. С. 308–309.
9. Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю. Анализ восстановления регенерации эпителия тощей кишки старых и зрелых лабораторных животных после воздействия ионизирующего излучения на фоне введения стволовых клеток // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 3. Ч. 1. С. 387–390.

References

1. Akleev AV, Ivanov VK, Sazykina TG, Shinkarev SM. Posledstviya yadernoy avarii na AES «Fukushima-1» [The consequences of the nuclear accident at the "Fukushima-1" NPP]. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2015;60(5):12-24. Russian.
2. Vorontsova ZA, Cherkasova YB, Zolotareva SN. Morfologo-statisticheskaya kharakteristika vzaimodeystviya perifericheskikh endokrinykh zhelez v eksperimental'noy modeli otdalennykh posledstviy γ -oblucheniya [Morphological and statistical characterization of the interaction of peripheral endocrine glands in the experimental model of the remote consequences of gamma-irradiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Apr 30];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4797.pdf>.

3. Zolotareva SN. Modelirovanie i prognozirovanie morfofunktsional'nogo sostoyaniya slizistoy obolochki toshchey kishki v usloviyakh modifikatsii effektov ioniziruyushchego oblucheniya [Modelling and forecasting of morpho-functional state of the mucous membrane of the jejunum in a modification of the effects of ionizing radiation] [dissertation]. Tula (Tula region): TulGu; 2009. Russian.

4. Logacheva V.V. Analiz morfofunktsional'nogo sostoyaniya shchitovidnoy zhelezy v prognozirovanii radiomodifitsiruyushchego effekta izmenennoy gazovoy sredoy i elektromagnitnym izlucheniem SVCh-diapazona [Analysis of morpho-functional state of the thyroid gland in predicting radiomodifying effect of modified atmospheres and microwave electromagnetic radiation] [dissertation]. Tula (Tula region): TulGu; 2007. Russian.

5. Matyushchenko NS, Zakirov DZ, Kuchuk EM, Ibraeva NI. Vliyanie radiatsionnogo vozdeystviya na aktivnost' shchelochnoy i kisloy fosfataz u predvaritel'no adaptirovannykh k vysokogor'yu krys [The impact of radiation exposure on the activity of alkaline and acid phosphatase in pre-adapted to the highlands of rats]. Materialy 9 mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, sbornik: Nauchnaya industriya evropeyskogo kontinenta, Praga. 2013. Russian.

6. Slyusareva OA, Vorontsova ZA, Zyuzina VV, Afanas'ev RV. Effektivnost' malykh doz γ -oblucheniya v morfologostatisticheskom algoritme eksperimental'nykh issledovaniy [The effectiveness of low doses of γ -irradiation morfologostatisticheskom algorithm experimental studies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(2):166-9. Russian.

7. Cherkasova YB. Model'noe predstavlenie morfofunktsional'nogo sostoyaniya sistemy perifericheskikh endokrinnykh zhelez v usloviyakh otdalennosti posledstviy γ -oblucheniya [Model representation of morpho-functional state of peripheral endocrine system in a remote consequences of γ -irradiation] [dissertation]. Tula (Tula region): TulGu; 2009. Russian.

8. Shishkina VV, Vorontsova ZA. Modifitsiruyushchie efekty otdalennykh posledstviy γ -oblucheniya v diapazone malykh doz [Modifying effects of long-term effects of γ -irradiation in low doses]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):308-9. Russian.

9. Yastrebov AP, Grebnev DY, Maklakova IYu. Analiz vosstanovleniya regeneratsii epiteliya toshchey kishki starykh i zrelykh laboratornykh zhivotnykh posle vozdeystviya ioniziruyushchego izlucheniya na fone vvedeniya stvolovykh kletok [Analysis restore regeneration of the epithelium of the jejunum of old and mature laboratory animals following exposure to ionizing radiation on the background of stem cell]. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2012;15(3):387-90. Russian.

Библиографическая ссылка:

Золотарева С.Н., Черкасова Ю.Б., Логачева В.В., Кособуцкая С.А. Биоэффекты гипоксической газовой смеси и γ -облучения в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-2.pdf> (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21855.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА

Д.В. ГРЯЗНОВ^{*,**}, С.А. КОВАЛЕВ^{*,**}, О.А. БУЛЫНИНА^{**}, И.В. ШАПОШНИКОВА^{***},
А.Л. ЛАВРЕНОВ^{*}, Е.В. ПЕРШИН^{***}, Е.В. БОНДАРЕНКО^{**}

**ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения России, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия*

***БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» Министерства здравоохранения России,
Московский проспект, 151, Воронеж, 394066, Россия*

****БУЗ ВО «Воронежское областное патологоанатомическое бюро» Министерства здравоохранения
России, Московский проспект, 151, Воронеж, 394066, Россия*

Аннотация. Морфологическое исследование является важнейшим методом диагностики, прогнозирования и определения лечебной тактики при инфекционном эндокардите. Цель исследования – сравнительный качественный и количественный анализ гистологических изменений удаленных во время операции клапанных структур при инфекционном эндокардите правых и левых камер сердца. Изучены данные 219 пациентов, оперированных по поводу инфекционного эндокардита правых камер ($n=27$; 12,3%; группа 1) и левых камер сердца ($n=192$; 87,7%; группа 2). Средний возраст: 19-78 лет (47 ± 17), женщин - 65 (29,7%). Проведено описательное гистологическое исследование, затем выполнен сравнительный морфометрический анализ. Выполнена количественная оценка следующих критериев: «колонии микроорганизмов», «дистрофия и некроз», «воспалительная инфильтрация», «склероз» и «кальциноз». Использован критерий U Манна-Уитни. По частоте встречаемости колоний микроорганизмов и по выраженности воспалительной инфильтрации значимых различий между группами не получено ($p>0,05$). При инфекционном эндокардите правых камер сердца в сравнении с инфекционным эндокардитом левых камер сердца выявлены: большая выраженность дистрофических и некротических изменений ($p=0,001$), меньшая выраженность склеротических изменений ($p=0,0001$), меньшая выраженность кальциноза ($p=0,0001$). Таким образом, сравнительное изучение гистоморфометрических данных у пациентов с инфекционным эндокардитом правых и левых камер сердца выявило различия по признакам, характеризующим выраженность дистрофических изменений, склероза и кальциноза.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит правых и левых камер сердца, гистологическое исследование, сравнительный гистоморфометрический анализ.

A COMPARATIVE STUDY OF HISTOMORPHOMETRIC DATA IN PATIENTS WITH RIGHT-SIDED AND LEFT-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS

S.A.KOVALEV^{*,**}, D.V.GRIAZNOV^{*,**}, O.A.BULYNINA^{**}, I.V.SHAPOSHNIKOVA^{***},
A.L.LAVRENOV^{*}, E.V.PERSHIN^{***}, E.V.BONDARENKO^{**}

**Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russia*

***Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Moskovsky Prospekt, 151, Voronezh, 394066, Russia*

****Voronezh Regional Pathoanatomical Bureau, Moskovsky Prospekt, 151, Voronezh, 394066, Russia*

Abstract. Morphological study is one of the most important methods of diagnosis, prognosis and choice of treatment tactics in patients with infective endocarditis. The research purpose was to compare qualitative and quantitative histological data in surgically removed valve samples in right-sided and left-sided infective endocarditis. The data of 219 patients who have undergone surgery for right-sided ($n = 27$; 12,3%; group 1) and left-sided infective endocarditis ($n = 192$; 87,7%; group 2) was studied. Age: 19-78 years (47 ± 17), women - 65 (29,7%). Descriptive and comparative histological studies of morphometric analysis were performed. There was quantification of the following criteria: "microbial colony" "degeneration and necrosis," "inflammatory infiltration", "sclerosis" and "calcification". Mann-Whitney U test was used. No significant differences between groups were found ($p > 0,05$) on the frequency of occurrence of colonies of microorganisms and expression of inflammatory infiltration. The comparison of right-sided infective endocarditis with left-sided infective endocarditis has revealed: larger manifestation of dystrophic and necrotic alterations ($p=0.001$), less severity of sclerotic changes ($p = 0.0001$), and less severity of calcification ($p=0.0001$). Thus, the comparative study of histomorphometric data in patients with right-sided and left-sided infective endocarditis has shown differences in features that characterize the severity of dystrophic changes, sclerosis and calcification.

Key words: right-sided and left-sided infective endocarditis, histological study, comparative histomorphometric analysis.

Введение. Морфологическое исследование, наряду с данными эхокардиографии и результатами изучения микрофлоры, до настоящего времени является важнейшим методом диагностики, прогнозирования и определения лечебной тактики при *инфекционном эндокардите* (ИЭ) [10-15]. Оно позволяет определить тип и течение ИЭ, оценить степень, характер и давность повреждения сердечных клапанов, структуру, состав и время существования вегетаций, выраженность дистрофических изменений ткани, а также стадию развития репаративных процессов [14].

В острой стадии ИЭ характерными гистологическими изменениями являются язвенные дефекты и полипозные разрастания в комбинации с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией, наложениями тромботических масс и присутствием в зонах некроза колоний микроорганизмов. Для подострого течения ИЭ характерно присоединение лимфогистиоцитарной инфильтрации и начало формирования грануляционной ткани с образованием разнонаправленных пучков коллагеновых волокон, новообразованных капилляров и сосудистых петель [6-9, 12, 13].

В современных условиях различные методы исследования при ИЭ все чаще дополняют друг друга, что позволяет получить более точную диагностическую информацию. В частности, иммуногистохимический анализ дает возможность описать характер клеточного и гуморального звеньев местного иммунного ответа, а также на основании реакций с моноклональными антителами определить антигенный профиль возбудителя. С целью типирования штаммов возбудителя в состав бактериологического и морфологического исследования также входят методики молекулярной биологии, например ПЦР. При этом также можно оценить реакцию клеток пациента и микробов на различные лекарственные препараты. Трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия позволяют визуализировать ультраструктурные изменения, такие как разрушение структур эндоплазматической сети, разрушение митохондрий и другую патологию клеточных органелл. Все указанные методы позволяют провести детальный количественный анализ выявленных изменений и получить результаты, соответствующие критериям доказательной медицины [12, 13].

Одним из основных принципов классификации ИЭ является отдельное рассмотрение ИЭ *правых* (ИЭПК) и *левых* (ИЭЛК) камер сердца. ИЭПК возникает преимущественно у внутривенных наркоманов и заключается в инфекционном поражении интактного *трикуспидального клапана* (ТК) (первичный ИЭ). При этой форме ИЭ можно встретить субтотальную деструкцию клапанного аппарата, а вегетации часто достигают больших размеров. ИЭПК дает клинику активного сепсиса, осложненного рецидивирующими деструктивными пневмониями в сочетании с гепатитами и/или ВИЧ-инфекцией. В среднем ИЭПК сопровождается меньшей выраженностью сердечной недостаточности. Высокий риск реопераций и низкая выживаемость в отдаленном периоде в наибольшей степени связаны с образом жизни данной категории пациентов [1].

ИЭЛК включает комплекс проявлений сепсиса, сердечной и полиорганной недостаточности с характерной клиникой митральной и/или аортальной регургитации, наличием вегетаций, внутри- и внесердечными септическими осложнениями, такими как перивальвулярный абсцесс и эмболии по большому кругу кровообращения. Нередко (до 40%) ИЭЛК развивается на фоне имеющейся врожденной или приобретенной патологии сердечного клапана (вторичный ИЭ). При возникновении ИЭЛК далеко не всегда удается установить взаимосвязь со входными воротами инфекции, нозокомиальными или общественно-ассоциированными факторами. Основным фактором риска при ИЭЛК является выраженная недостаточность кровообращения [1-5].

Цель исследования – сравнительный качественный и количественный анализ гистологических изменений удаленных во время операции клапанных структур при инфекционном эндокардите правых и левых камер сердца.

Материал и методы исследования. В данное исследование включены 219 хирургических пациентов с ИЭ, пролеченных в Воронежском кардиохирургическом центре с 2005 по 2015 г.: 27 (12,3%) больных оперированы по поводу ИЭПК, они вошли в группу 1. 192 (87,7%) пациентам выполнено вмешательство по поводу ИЭЛК сердца, они составили группу 2. По локализации ИЭЛК распределился следующим образом: ИЭ *аортального клапана* (АК) – 87 человек (45,3%), ИЭ *митрального клапана* (МК) – 76 пациентов (39,6%), ИЭ МК и АК – 29 субъектов (15,1%). Общее количество больных с предоперационным диагнозом острого ИЭ составило 76 (34,7%), из них 7 (25,9%) пациентов относились к группе 1 и 69 (35,9%) – к группе 2. В исследование вошли только больные с эхокардиографическим и интраоперационным подтверждением наличия вегетаций на створках пораженных клапанов. Случаи билатерального и протезного ИЭ не включены в исследование. Предоперационный диагноз вторичного ИЭ был выставлен 33 (15,07%) больным. Средний возраст пациентов составил от 19 до 78 (47±17) лет. Количество женщин – 65 (29,7%).

Интраоперационно проводили макроскопическую оценку состояния всего сердца и клапанных структур. Весь удаленный материал использовали для лабораторного изучения. Мелкие фрагменты вегетаций помещали в стерильный контейнер и отправляли на комплексное микробиологическое исследование, из которого в данную работу включены лишь результаты бактериоскопического исследования, которое применяли с целью выявления наличия колоний микробов. Мазки-отпечатки окрашивали по методу Грама.

Удаленные фрагменты клапанного аппарата сердца фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидрировали в спиртах восходящей концентрации и в хлороформе, заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 5-7 мкм со всех парафиновых блоков изготавливали на ротационном микротоме *Shandon HM-340E* (Германия), депарафинировали в ксилоле, регидрировали в спиртах нисходящей концентрации, и окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методу Ван Гизон. Окрашенные срезы вновь обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в 15% раствор полистирола. Полученные постоянные гистологические препараты просматривали в световом микроскопе *Levenhuk 670 T* при увеличении от 340 до 1360 крат. Одновременно с просмотром производили микрофото съемку препаратов с помощью цифровой камеры *Levenhuk C 510 NG*. Полученные микрофотографии использовали для гистологического исследования и морфометрии. Цифровые изображения анализировали с помощью программ семейства *Adobe Photoshop (Adobe Photoshop CC, выпуск 2015.0.0-1 и Adobe Photoshop Lightroom CC, v 6.1.1)*; программ анализа изображений *GSA Image Analyser V4.0.3 2014* и *Carl Zeiss ZEN 2.1, v 11.0*; а также *IBM SPSS Statistics, v 22.0.0.0 © 2014*. На основании изучения литературных и собственных данных для описания морфологических изменений клапанного аппарата при ИЭ правых и левых камер сердца были выбраны следующие критерии:

1. Наличие микробных колоний, их особенности;
2. Наличие и выраженность зон дистрофии и некроза (мукоидного и фибриноидного набухания);
3. Выраженность, состав и распространение (очаговое или диффузное) воспалительной инфильтрации;
4. Характер и степень соединительнотканых изменений;
5. Наличие и выраженность минерализации (кальциноза).

Для проведения гистоморфометрии при оцифровке изображений каждого препарата произвольно выбирали по 10 полей зрения. Далее, с помощью встроенных инструментов указанных выше программ, во всех изображениях определяли количество пикселей, соответствующих площади, занятой всеми тканевыми структурами, и принимали их за 100%. Затем подсчитывали число пикселей, соответствующих изучаемым патологическим изменениям. Полученные значения выражали в процентах от общей площади тканевых структур. Регистрировали данные по каждому полю зрения. В случае, когда изучаемый признак в просматриваемом изображении отсутствовал, его встречаемость в вариационном ряду принимали за ноль. Затем получали величину выборочной доли каждого из изученных признаков. Морфометрический анализ включал сравнение следующих показателей:

1. «Колонии микроорганизмов» (процент поля зрения, занятый микроорганизмами);
2. «Дистрофия и некроз» (площадь участков с выраженными дистрофическими изменениями и некрозом);
3. «Воспалительная инфильтрация» (доля зон воспалительной инфильтрации);
4. «Склероз» (площадь зон с разрастанием соединительной ткани);
5. «Кальциноз» (размер участков кальциноза).

При подсчете выраженности соединительнотканых изменений использовали препараты, окрашенные по Ван Гизон, при анализе других критериев брали препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Вычисляли среднее значение долей (M) со *стандартным отклонением* (SD), медиану (Me), 25% и 75% квартили (Q_1 и Q_3) и интерквартильный размах (IQR). В связи с тем, что распределение переменных отличалось от нормального, значимость различий между группами рассчитывали с помощью критерия U Манна – Уитни. Критическим уровнем значимости считали $p \leq 0,05$ (показатели менее указанного выделены полужирным шрифтом), все указанные уровни значимости были двусторонними.

Результаты и их обсуждение. *Макроскопическое описание.* При интраоперационной макроскопической оценке состояния внутрисердечных структур изменения соответствовали классическому описанию активного ИЭ и включали: наличие вегетаций разных объемов, плотности и подвижности; разрушение или перфорации створок разного размера; перивальвулярное распространение инфекции, в т.ч. с фистулизацией. Нередко у одних и тех же пациентов наблюдалось сочетание нескольких видов пораженных клапанных структур. Характерные особенности имелись в случаях вторичного ИЭ на фоне фиброэластического дефицита, дегенерации или ревматического процесса. Они включали пролапсы с отрывом хорд или без него, утолщение и деформацию створок, кальциноз разной степени выраженности и распространенности.

Микроскопическое описание. При бактериоскопическом исследовании мазков-отпечатков в ряде случаев были видны многочисленные цепочки кокков, в других полях зрения микроорганизмы образовывали обширные скопления.

При гистологическом исследовании изученных препаратах колонии микроорганизмов выглядели как очаги неправильной или округло-овальной формы с нечеткими краями, нередко сливающиеся между собой, интенсивно окрашенные гематоксилином. Они располагались либо на поверхности эндокарда, либо среди дистрофически измененных соединительнотканых структур и были окружены воспалительным инфильтратом. В 9 (4,11%) случаях – у 8(4,17%) пациентов с ИЭЛК и у 1 пациента (3,7%) с ИЭПК в зоне поражения встречались скопления грибкового мицелия.

В большей части исследованных фрагментов клапанов встречались дистрофически-некротические изменения различной степени выраженности. Мукоидное набухание характеризовалось утолщением и разрыхлением коллагеновых пучков с сохранением их целостности, увеличением расстояния между ними. Ядра фиброцитов при этом были большей частью сохранены и находились в состоянии пикноза. В ряде случаев экстрацеллюлярный матрикс был пропитан воспалительным экссудатом с примесью лейкоцитов. В других просмотренных зонах были видны обширные участки фибриноидного набухания и некроза с интенсивной деструкцией коллагеновых волокон, гомогенизацией и отсутствием ядер. У 14 (6,39%) пациентов (в 3 (11,1%) случаях из группы 1 и в 11 (5,7%) – из группы 2) в различных полях зрения встречались участки тканевого детрита или микроабсцессы.

Гистологически вегетации были представлены расположенными в зоне язвенных дефектов скоплением нейтрофильных лейкоцитов, гнойных телец, масс фибрина и частично лизированных эритроцитов в совокупности с колониями микроорганизмов. Следует отметить, что вегетации присутствовали и на препаратах, где деструктивные и воспалительные изменения частично сменялись склерозом. Описанные выше патологические изменения сопровождалось появлением в капиллярных сосудах обтурирующих тромбов различной степени давности.

Воспалительный инфильтрат находили в подавляющем большинстве исследованных препаратов. У 10 (37,04%) пациентов из группы 1 и у 75 (39,06%) больных из группы 2 в составе инфильтрата преобладали нейтрофильные лейкоциты. Они располагались в толще ткани и в составе вегетаций в виде крупных очагов, или диффузно. При этом в группе 1 преобладал диффузный, а в группе 2 – очаговый характер инфильтрата, однако данное утверждение не было исследовано при морфометрическом анализе. В остальных случаях в препаратах отмечено наличие локальной и диффузной инфильтрация из лимфоцитов и плазмочитов, а также клеток моноцитарно-макрофагального ряда. В большинстве срезов указанные формы воспалительных клеток сочетались с наличием гранулоцитов.

В той или иной степени, в каждом из исследованных случаев регистрировалось разрастания вновь образованной соединительной ткани, появлялись группы молодых фибробластов. Происходило формирование новообразованных сосудов. В других полях зрения отмечался периваскулярный склероз с гиалинозом сосудистой стенки или диффузное мелкоячеистое разрастание тонких прослоек соединительной ткани. Значительная степень реорганизации стромы отмечена в 39 случаях: у 2 (7,41%) больных из группы 1 и у 38 (19,79%) пациентов из группы 2. Она включала формирование крупных пучков коллагеновых волокон, образующих обширные поля фиброзной ткани.

Зоны минерализации по распространенности имели либо мелко-, либо крупноочаговый характер. Расположение участков кальциноза было различным: в части случаев они были тесно связаны с зонами поствоспалительного соединительнотканного перерождения и наслаивающихся воспалительных и дистрофических изменений, или представляли собой обызвествленные вегетации. В других препаратах зоны массивного кальциноза располагались отдельно от участков воспалительно-деструктивных изменений.

Морфометрическое исследование. Результаты сравнения частоты встречаемости следующих временных: «колонии микроорганизмов», «дистрофия и некроз», «воспалительная инфильтрация», «склероз», «кальциноз» представлены в табл.

Количественная характеристика площади патологических изменений для групп пациентов с ИЭПК и ИЭЛК

Критерии	Группа 1 (ИЭПК)					Группа 2 (ИЭЛК)					U*	p**
	M±SD	Me	Q ₁	Q ₃	IQR	M±SD	Me	Q ₁	Q ₃	IQR		
Колонии микробов, %	7,96±12,43	1,27	0	15,19	15,19	5,52±8,61	0	0	10,02	10,02	2260	0,222
Дистрофия, некроз %	49,07±30,14	46,2	19,22	78,9	59,68	28,14±23,15	23,71	13,0	34,11	21,11	1520	0,001
Воспалительная инфильтрация, %	27,87±27,42	12,96	7,89	42,18	34,29	29,81±26,21	18,74	11,33	28,96	17,63	2084	0,099
Склероз, %	17,93±20,63	0	0	31,15	31,15	42,31±22,02	36,98	24,87	69,95	45,08	1167	0,0001
Кальциноз, %	0,07±0,39	0	0	0	0	1,19±2,40	0	0	1,3	1,3	987	0,0001

Примечание: * – непараметрический критерий Манна-Уитни; ** – уровень статистической значимости различий между группами; уровни значимости p, выделены полужирным шрифтом

Результаты статистического анализа сравнения процентной встречаемости изучаемых переменных проиллюстрированы на рис. 1-5.



Рис. 1. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости колоний микробов в группах пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 2. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженных дистрофических и некротических изменений в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 3. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженной воспалительной инфильтрации в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 4. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости выраженных склеротических изменений в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)



Рис. 5. Диаграмма распределения вероятностей встречаемости кальциноза в группе пациентов с ИЭПК (А) и ИЭЛК (Б)

Несомненно, микробиологическое и морфологическое исследование являются одними из основополагающих методов диагностики и прогнозирования при ИЭ. В данной работе сравнивали изменения, выявляемые при использовании стандартных микроскопических методик.

Непосредственным результатом действия этиологических факторов на ткань клапана являются дистрофические и некротические изменения, а именно, мукоидное набухание, фибриноидное набухание и некроз. В зоне повреждения формируются вегетации. Кроме того, воспалительная реакция осложняется тромбозом капиллярных сосудов. При ИЭПК обнаружена значительно большая выраженность деструктивных изменений, которую возможно объяснить серийно протекающей суперинфекцией у внутривенных наркоманов, шире представленных в этой группе, а также особенностями гемодинамики в правых отделах сердца.

Рассматривая характер воспалительной инфильтрации, есть основания полагать, что он зависел от сроков заболевания. Изначально среди воспалительных элементов преобладали гранулоциты. Обнаруженное количество случаев с резким преобладанием нейтрофильной инфильтрации было несколько выше, чем число больных с предоперационным диагнозом острого ИЭ, что, возможно, связано с рецидива-

ми активного воспаления. В подострой стадии состав инфильтрата существенно менялся, появлялись клетки лимфоидного ряда (лимфоциты и плазмоциты), в дальнейшем моноциты и макрофаги, которые инициировали новообразование соединительной ткани. Следует отметить, что нередко в одном и том же препарате определялись все указанные формы клеток воспаления. Вместе с тем, в данном исследовании клеточный состав инфильтрации не оценивался количественно. При количественной оценке распространенности инфильтрации, создавалось впечатление о более высокой ее плотности в группе 1. Однако морфометрический анализ не выявил статистической значимости различий по этому критерию, что в том числе может быть связано с большей встречаемостью абсцедирующих форм ИЭ в группе 2.

Фиброзные изменения начинают присоединяться к воспалительной реакции в течение первой недели заболевания, поэтому в той или иной степени они обнаружены в подавляющем большинстве препаратов. Выраженная склеротическая трансформация значительно чаще встречались в группе 2. С одной стороны, это может быть обусловлено иным характером распространения инфекции в условиях высоких скоростей кровотока в левых камерах сердца. С другой стороны, ИЭЛК гораздо чаще возникает как вторичный на фоне *врожденного порока сердца* (ВПС), диспластических и дегенеративных процессов, атеросклероза и ревматизма, что в качестве фонового состояния заранее определяет формирование склеротических изменений клапана.

В группе пациентов с ИЭЛК зарегистрирована большая выраженность кальциноза. Учитывая то, что кальцификацию рассматривают как финальную стадию альтерации, это может объясняться теми же двумя группами причин, что указаны для фиброза. Отдельно считаем необходимым подчеркнуть, что в определенной части случаев вторичный ИЭ при ВПС или *приобретенном пороке сердца* (ППС) формируется уже на фоне имеющегося выраженного кальциноза. Морфологическая дифференцировка минерализации, связанной с воспалением и ранее сформированной в связи с пороком сердца, может представлять интерес, но требует дополнительных методов исследования.

В связи с вышесказанным предполагаем, что гистологическое исследование может быть использовано для достоверного определения сроков заболевания.

Желательно, чтобы детальная этиопатогенетическая оценка различных вариантов ИЭ проводилась с применением взаимодополняющих методов, включая: комплексное микробиологическое исследование с применением ускоренной активированной культивации, иммуноферментного и молекулярно-генетического анализа; иммуногистохимические реакции со специфическими моноклональными антителами к микроорганизмам и тканевым структурам клапанов; ультраструктурное изучение интраоперационного материала с помощью трансмиссивной и сканирующей электронной микроскопии.

Выводы: при гистоморфометрическом сравнении удаленных клапанных структур у пациентов с инфекционным эндокардитом правых камер сердца по сравнению с больными с инфекционным эндокардитом левых камер сердца выявлены:

1. Большая выраженность дистрофических и некротических изменений;
2. Меньшая выраженность склеротических изменений;
3. Меньшая выраженность кальциноза.

Литература

1. Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Царёв В.Н., Саркисян М.А., Лукина Г.Э., Николаева Е.Н. Разработка молекулярно-биологических методов диагностики и антибактериальной профилактики инфекционного эндокардита одонтогенной природы // Dental Forum. 2011. № 37 (1). С. 6–9.
2. Гендерные и клинико-социальные особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых пациентов / Бокерия Л.А., Скопин И.И., Самородская И.В., Мироненко В.А., Умаров В.М., Макушин А.А. [и др.] // Анналы хирургии. 2012. № 6. С. 15–18.
3. Желтовский Ю.В., Назаров В.М., Железнев С.И., Ларионов П.М., Пешков Е.В. Клинико-морфологические сопоставления при первичном инфекционном эндокардите // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. №4. С. 77–78.
4. Ивко О.В. Клинико-морфологическая характеристика инфекционного эндокардита на современном этапе: дис. ...к. м.н. Челябинск, 2012. 153 с.
5. Ковалев С.А., Грязнов Д.В., Булынина О.А. Сопоставление морфометрических данных с основными клиническими, микробиологическими и эхокардиографическими критериями у пациентов с инфекционным эндокардитом левых отделов сердца // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, №2. С. 72–76.
6. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Авраам Г.Х. Современные аспекты клинико-морфологической картины острого и подострого инфекционного эндокардита // Клиническая медицина. 2007. № 4. С. 27–31.

7. Резник И.И., Идов Э.М., Кисляк С.В., Зайцева Л.Н., Беликов Е.С. Современный инфекционный эндокардит: клинко-морфологическая эволюция. Взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом // Архивъ внутренней медицины. 2013. №1(9). С. 49–59.
8. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Москва: ГЭОТАР-Мед, 2013. 368 с.
9. Клинико-морфологические аспекты инфекционного эндокардита / Федорова Т.А., Тазина С.Я., Кактурский Л.В., Канарейцева Т.Д., Бурцев В.И., Русанов Н.И. [и др.] // Клиническая медицина. 2014. №92 (7). С. 68–73.
10. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. М: «Династия», 2015. 448 с.
11. Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.-P., Del Zotti F., [et al.] // Eur. Heart J. 2015. № 36(44). P. 3075–3128.
12. Lepidi H., Coulibaly B., Casalta J.-P., Raoult D. Autoimmunohistochemistry: A New Method for the Histologic Diagnosis of Infective Endocarditis // The Journal of Infectious Diseases. 2006. №193. P. 1711–1717.
13. Lepidi H., Durack D.T., Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis // Infectious disease clinics of North America. 2002. №16(2). P. 339–361.
14. Morris A.J., Drinkovic D., Pottumarthy S., Strickett M.G., macculloch D., Lambie N., et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis // Clin.Infect.Dis. 2003. № 36. P. 697–704.
15. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P. 3rd, Guyton R.A., [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. №63(22). P. 2438–2488.

References

1. Bokeriya LA, Muratov RM, Tsarev VN, Sarkisyan MA, Lukina GE, Nikolaeva EN. Razrabotka molekulyarno-biologicheskikh metodov diagnostiki i antibakterial'noy profilaktiki infektsionnogo endokardita odontogennoy prirody [The development of molecular-biological methods of diagnosis and antibiotic prophylaxis against infective endocarditis odontogenic nature]. Dental Forum. 2011;37(1):6-9. Russian.
2. Bokeriya LA, Skopin II, Samorodskaya IV, Mironenko VA, Umarov VM, Makushin AA, et al. Gendernye i kliniko-sotsial'nye osobennosti infektsionnogo endokardita u narkozavisimyykh patsientov [Gender and clinical and social characteristics of infective endocarditis in drug-dependent patients]. Annaly khirurgii. 2012;6:15-8. Russian.
3. Zheltovskiy YV, Nazarov VM, Zheleznev SI, Larionov PM, Peshkov EV. Kliniko-morfologicheskie sopostavleniya pri pervichnom infektsionnom endokardite [Clinical and morphological comparisons with primary infective endocarditis]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2007;4:77-8. Russian.
4. Ivko OV. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika infektsionnogo endokardita na sovremennom etape [Clinical and morphological characteristics of infective endocarditis at the present stage] [dissertation]. Chelyabinsk (Chelyabinsk region); 2012. Russian.
5. Kovalev SA, Gryaznov DV, Bulynina OA. Sopostavlenie morfometricheskikh dannykh s os-novnymi klinicheskimi, mikrobiologicheskimi i ekhokardiograficheskimi kriteriyami u patsientov s infektsionnym endokarditom levyykh otdelov serdtsa [Comparison of morphometric data from major clinical, microbiological and echocardiographic criteria in patients with infective endocarditis of the left heart]. Vestnik novyykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):72-6. Russian.
6. Nikolaevskiy EN, Khubulava GG, Avraam GK. Sovremennyye aspekty kliniko-morfologicheskoy kartiny ostrogo i podostrogo infektsionnogo endokardita [Modern aspects of clinical and morphological picture of acute and subacute infective endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2007;4:27-31. Russian.
7. Reznik II, Idov EM, Kislyak SV, Zaytseva LN, Belikov ES. Sovremennyy infektsionnyy endokardit: kliniko-morfologicheskaya evolyutsiya [Modern infective endocarditis: clinical and morphological evolution. Relationship with antiphospholipid syndrome]. Vzaimosvyaz' s antifosfolipidnym sindromom. Arkhiv' vnutrenney meditsiny. 2013;1(9): 49-59. Russian.
8. Tyurin VP. Infektsionnyy endokardit: rukovodstvo [Infectious endocarditis: a guide]. Moscow: GEOTAR-Med;2013. Russian.
9. Fedorova TA, Tazina SY, Kakturskiy LV, Kanareytseva TD, Burtsev VI, Rusanov NI, et al. Kliniko-morfologicheskie aspekty infektsionnogo endokardita [Clinical and morphological aspects of infective endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 2014;92(7):68-73. Russian.

10. Shevchenko YL. Khirurgicheskoe lechenie infektsionnogo endokardita i osnovy gnoyno-septicheskoj kardiokirurgii [Surgical treatment of infective endocarditis and foundations septic cardiac surgery]. Moscow: «Dinastiya»; 2015. Russian.

11. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur. Heart J. 2015;36(44):3075-128.

12. Lepidi H, Coulibaly B, Casalta JP, Raoult D. Autoimmunohistochemistry: A New Method for the Histologic Diagnosis of Infective Endocarditis. The Journal of Infectious Diseases. 2006;193:1711-7.

13. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. Infectious disease clinics of North America. 2002;16(2):339-61.

14. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, Strickett MG, macculloch D, Lambie N, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. Clin.Infect.Dis. 2003;36:697-704.

15. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP. 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol.; 63(22):2438-88.

Библиографическая ссылка:

Грязнов Д.В., Ковалев С.А., Булынина О.А., Шапошникова И.В., Лавренов А.Л., Першин Е.В., Бондаренко Е.В. Сравнительный анализ гистоморфометрических данных у пациентов с инфекционным эндокардитом правых и левых отделов сердца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-3.pdf> (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21856.

**БИОИНФОРМАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В АЛГОРИТМЕ
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ТОЩЕЙ КИШКИ**

В.В. ШИШКИНА, З.А. ВОРОНЦОВА

*ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедра гистологии,
ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия, тел. +7(473)253-02-93*

Аннотация. Проблема изучения воздействия факторов радиационной природы на организм остается актуальной до настоящего времени, несмотря на многолетние исследования. Специфическая профессиональная деятельность с применением радиоактивных материалов и обусловленная экстремальными радиационными ситуациями требует эффективного экспериментального подхода с этиогенным анализом связи выявленных нарушений. В отношении патологического действия факторов ионизирующей радиации на биологические объекты в диапазоне малых доз нет единства взглядов, поэтому возникает необходимость использования интегративного подхода в исследованиях. Эффект лучевого воздействия на организм зависит от поглощенной дозы, ее фракционирования во времени, от пространственного распространения энергии. При этом происходит повреждение или разрушение клеточных, тканевых структур на организменном уровне. Однако, эти закономерности не всегда аргументированы, что усложняет интерпретацию радиобиологических эффектов в сравнительном аспекте, при этом, с достоверностью доказано, что структурные и ультраструктурные особенности изменений соответствуют характеру и степени определенных функциональных и биохимических процессов. В облученном организме выявляется комплекс динамически изменяющихся во времени показателей в зависимости от мощности дозы и пострадиационного периода наблюдения. В работе исследован иммунный статус тощей кишки после воздействия общего однократного и фракционированного ионизирующего облучения с широким диапазоном параметров малых доз и отдаленных сроков наблюдения. Представлена математическая модель сплайн – функции на основе компьютерного моделирования по топографическим показателям распределения интраэпителиальных лимфоцитов. На основе сравнительного анализа выявлена закономерность в реакциях клеток синтетической фазы и митотических клеток камбиальной зоны с индексом миграции лимфоцитов. Обнаруженная «доза-эффект», представленная в модели и построенная на основе пробит-анализа, позволит определить перспективы для разработки профилактических радиозащитных мероприятий от воздействия малых доз γ -излучения.

Ключевые слова: алгоритм, тощая кишка, иммунный статус, γ -излучения.

**BIOINFORMATIC CHARACTERISTICS IN ALGORITHM OF MORPHOLOGICAL STUDIES
OF IMMUNE STATUS JEJUNUM**

V.V. SHISHKINA, Z.A. VORONTSOVA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskayay str., 10, Voronezh, 394036, Russia,
tel.:+7 (473)253-02-93*

Abstract. The problem of studying the radiation effects on the organism of nature factors remain relevant, despite many years of research. Specific professional activities with the use of radioactive materials and radiation caused by extreme situations require effective experimental approach to the analysis of the communications etiogenic violations. In respect of the pathological effects of ionizing radiation factors on biological objects in low doses there is no unity of views, so there is a need for an integrative approach in research. The effect of radiation exposure on the body depends on the absorbed dose, its fractionation in time, the spatial energy distribution. This results in damage to or destruction of cell, tissue structures at the organismal level. However, these laws are not always reasoned that complicates the interpretation of radiobiological effects in a comparative perspective, at the same time reliably proved that the structural and ultrastructural features correspond to changes in the nature and extent of certain functional and biochemical processes. In the irradiated organism reveals a complex dynamic time-varying rates, depending on the dose rates and post-radiation period. The paper studied the immune status of the jejunum after exposure to a common single and fractionated ionizing radiation with a wide range of parameters of low-dose and long-term follow. A mathematical model of the spline - function on the basis of computer modeling parameters for topographical distribution of intraepithelial lymphocytes is presented. On the basis of the comparative analysis it was revealed a pattern in the reactions of the synthetic phase cells and mitotic cells cambial zone with an index of lymphocyte migration. The found a «dose-response» presented

in the model and built on the basis of the probit analysis, will determine the prospects for the development of preventive measures on the radioprotective effects of low doses of gamma-radiation.

Key words: algorithm, the jejunum, the immune status.

Введение. Весьма актуальным в настоящее время представляется направление по изучению компонентов иммунной системы, участвующих на всех этапах развития организма до старости в защитных реакциях на воздействие факторов различной природы, в том числе радиационной, обеспечивающих структурную и функциональную целостность организма. Одним из крупных периферических отделов иммунной системы является кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань. В настоящее время проблема воздействия радиации малых доз нашла отражение в документах ведущих международных организаций в области исследования лучевых эффектов и радиационной защиты. Необходимость обобщения накопившихся за последние 1,5-2 десятка лет экспериментальных и эпидемиологических данных в области малых доз совершенно очевидно стала объективной в связи с развитием атомной энергетики. Хотя имеются серьезные достижения по обеспечению радиационной безопасности, сохраняется потенциальная возможность облучения большой когорты населения при случайных радиационных инцидентах или преднамеренной враждебной инициации таких ситуаций, определяющих профессиональное вмешательство при ликвидации последствий. Процессы восстановления и закономерности их проявления являются исключительно важными, требующими новых биоинформационных решений на уровне иммунных реакций и будут способствовать развитию новых подходов в клеточной терапии. Лимфоидные клетки являются оперативной подсистемой, обеспечивающей возможности изменчивости ткани и адаптации к условиям окружающей среды [1, 2]. Неспецифические закономерности реакций иммунного аппарата при длительных пострадиационных нарушениях вместе с математической обработкой позволят выявить дефекты, которые могут быть условной основой для клинической интерпретации иммунопатогенеза, установления диагноза и прогноза. Динамичность модифицирующих эффектов отдаленных последствий воздействия ионизирующей радиации диапазона малых доз γ -облучения не представлена в современной литературе на уровне иммунного статуса тощей кишки. В связи с этим позиция совершенствования и фундаментальности исследований в этой области, имеет наибольший потенциал с точки зрения формирования неспецифической резистентности, снижения неопределенностей оценок риска, является научно обоснованной в условиях отдаленных последствий γ -облучения малыми дозами для выявления защитных механизмов барьерными образованиями слизистой оболочки тощей кишки как наиболее функционального отдела тонкой. Процессы восстановления и закономерности их проявления являются исключительно важными на уровне иммунных реакций и будут способствовать развитию новых подходов в клеточной терапии [3-5].

Цель исследования – оценить лимфоидный компонент слизистой оболочки тощей кишки после воздействия общего однократного и фракционированного ионизирующего облучения с широким диапазоном параметров малых доз и отдаленных сроков наблюдения.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на белых беспородных половозрелых крысах-самцах с начальным возрастом 4 месяца. Экспериментальные крысы испытывали общее равномерное однократное и фракционированное (пятикратное) γ -облучение со спектром 1,2 МэВ на установке «Хизотрон» (60Co). При фракционированном облучении суммарная доза была распределена в течение пяти суток и представляла возрастающий диапазон экспозиционных доз от 10 до 100 сГр и также при однократном с мощностью 50 сГр/ч. Пострадиационный период наблюдения составил 180; 365; 545 и 730 сут. При оценке радиационного эффекта отдаленных последствий была рассчитана поглощенная доза, эквивалентная экспозиционной, измеряемая в *зивертах* (Зв), при низких дозах облучения в отдаленные сроки.

В соответствии с планом эксперимента было сформировано 53 группы, в том числе возрастной контроль. Всего 477 крыс. Материалом для исследования являлись проксимальные фрагменты тощей кишки, размером 1,3-1,5 см, извлеченные на расстоянии 12-15 см от желудка. Для проведения морфологических и иммуногистохимических исследований тощую кишку фиксировали в растворе Беккера и 10% нейтральном формалине, с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в гомогенизированную парафиновую среду. Формировали и маркировали парафиновые блоки, а затем изготавливали микротомные срезы толщиной 6 мкм. Для обзорных целей слизистой оболочки препараты окрашивали гематоксилином и основным коричневым, позволяющим описать рельеф, охарактеризовать эпителий и стromу субэпителиального слоя с сосудистым компонентом и тучными клетками.

На стандартных срединных парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином подсчитывали количество *интраэпителиальных лимфоцитов* (ИЛ) на 20-ти продольно срезанных ворсинках, т.е. подсчеты производились на площади, ограниченной одинаковым числом эпителиальных клеток ($\times 900$). Учитывая гетерогенность ИЛ определяли их количественное распределение соответственно топографическим особенностям в нижней, средней и верхней трети ворсин для характеристики и оценки процесса миграции. Визуально рассматривали лимфоцитарно-плазмочитарный инфильтрат субэпителиального

слоя при окраске толуидиновым синим и по Романовскому-Гимза для характеристики иммунного ответа. При окраске альциановым синим по Сиддмену (1950) с использованием программы *ImageJ*, определяли светооптическую плотность сиаломуцинового слоя – морфологического субстрата бокаловидных клеток, покрывающего эпителиальную поверхность слизистой оболочки и реализующего защитный эффект. Учитывали показатели светооптической плотности распределения фермента щелочная фосфатаза исчерченной каемки энтероцитов, эквивалентной процессам, определяющим всасывание и трансмембранный перенос. Динамика ее активности тесно связана со скоростью миграции, дегенерации и деструкции кишечного эпителия. На парафиновых срезах толщиной 4 мкм с использованием иммуно-энзимного полимерного метода детекции по ядерному антигену (*PCNA, clonePC10*) были выявлены клетки камбиальной зоны в S-фазе или синтетической, во время которой происходит синтез и репликация ДНК. Именно клетки S-фазы определяют проявление лимфоцитами морфогенетической активности, т.е. созидательной функции, перед подготовкой клеток к делению. Чем выше повреждение органа, тем выше стимулирующая активность лимфоцитов в процессах деления клеток, что свидетельствует об их способности передавать регенерационную информацию. Они могут не только стимулировать ее, но и подавлять, поддерживая клеточное равновесие. Качественную и количественную характеристику микрообъектов проводили от каждого животного с использованием бинокулярного микроскопа, снабженного цифровой видеофотокамерой *ОПТИКА* и компьютерной программы, адаптированной к исследованиям в данной работе. Объем материала, необходимого для исследования определен методом аккумулированных средних. Полученные данные обрабатывали статистическим методом с помощью стандартного пакета статистических функций *Excel 2007, Statistika 8.0 for Windows, SPSS 13.0. for Windows* с использованием методов вариационной статистики; корреляционного и корреляционного адаптометрического анализа, а также компьютерного моделирования [6].

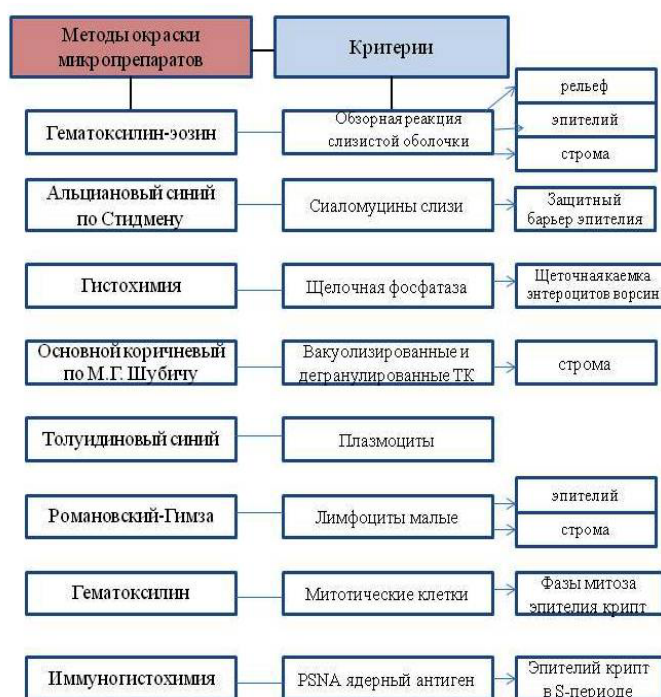


Рис. 1. Алгоритм подготовки материала для информационного анализа морфологических эквивалентов функции

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что в хронодинамике отдаленных сроков наблюдения в слизистой оболочке тощей кишки контрольных крыс были обнаружены изменения. Мигрировавшие в эпителиальный пласт лимфоциты были обнаружены на всем его протяжении от донных отделов крипт до верхушки ворсинок, однако в криптах они были единичны и изменения с возрастом не имели прямой зависимости. *Интраэпителиальные лимфоциты (ИЛ)*, мигрировавшие в эпителиальный пласт, распределялись неоднородно и в средней трети ворсин их значения были выше. ИЛ занимали преимущественно базальное положение (рис. 2).

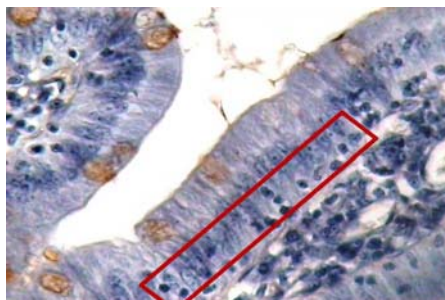
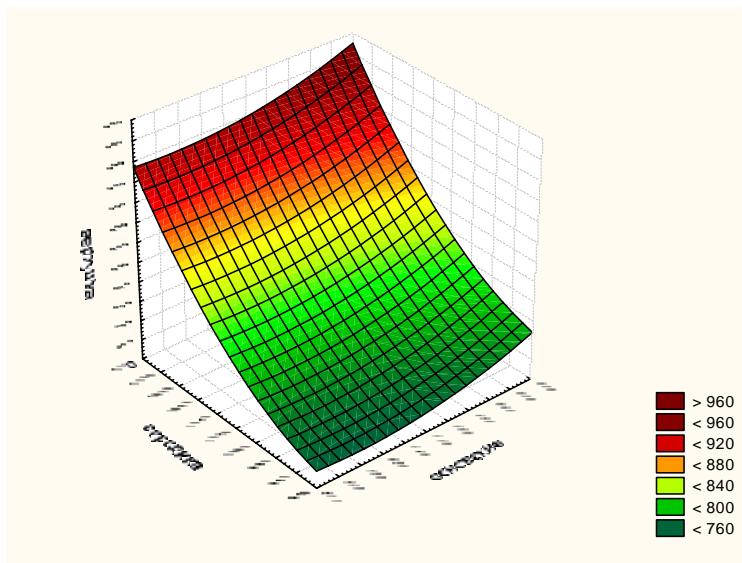
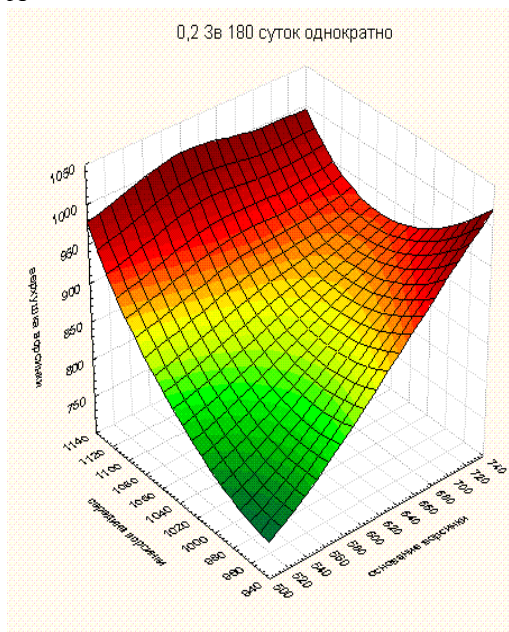


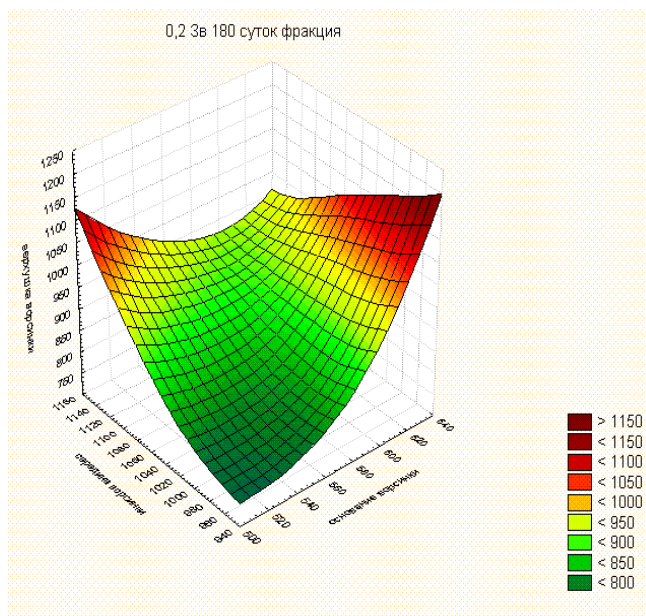
Рис. 2. Окраска гематоксилином эозином. Базальное положение ИЛ в средней трети ворсины



А



Б



В

Рис. 3. Сплайн – модель топографии ИЛ (180 сут) А – контроль; Б – 0,2 Зв однократное γ -облучение; В – 0,2 Зв фракционированное γ -облучение

В настоящей работе рассмотрен вопрос о миграционной активности малых лимфоцитов в эпителиальный пласт тощей кишки в зависимости от условий эксперимента по их количественной оценке.

Количественные показатели динамично изменялись в хронодинамике эксперимента, причем наблюдалась зависимость их пенетрации от топографических особенностей, по которым можно предположить необходимость их участия в защитных реакциях – если это верхушка ворсинки и созидательной функции – если основание. Средняя часть ворсинки является наиболее стабильной в отличие от верхней, где как правило, десквамирующие энтероциты. После однократного и фракционированного γ -облучения спустя 180 суток только в нижней трети ворсин наблюдалось повышение ИЛ, исключение составила доза 1 Зв, где наблюдалось снижение (морфогенетическая активность). В оставшейся части эпителиального пласта наблюдалась гетерогенность распределения и зависела от радиочувствительности. На основе компьютерного моделирования, сеточным методом был показан сплайн-эффект, имеющий разную степень топографической выраженности распределения ИЛ от параметров γ -облучения. Кривая графического исполнения интерполяции определила сплайн-функцию и ее деформация была вызвана реакциями на возникшие смещения заданных критериев. В условиях эксперимента сплайн-модель была индивидуальной и аппроксимирована параметрами γ -облучения.

Представленная математическая модель сплайн-функции на основе компьютерного моделирования по топографическим показателям распределения интраэпителиальных лимфоцитов, имеет различную графическую деформацию, констатирующую индивидуальный характер интерполяции и аппроксимированную параметрами γ -облучения в эксперименте (рис. 3).

Оценку зависимости «доза-эффект», которая несет в себе информацию об индивидуальной чувствительности исследуемых морфоэнзиматических эквивалентов функции проводили на основании диагностической значимости исследуемых критериев в условиях однократного и фракционированного γ -облучения. Диагностическую значимость критерия выявляли по величине коэффициента детерминации на основе дисперсионного анализа. Максимальные показатели коэффициента детерминации определили наибольшую радиочувствительность, а минимальные относительную радиорезистентность исследуемых критериев (рис. 4, 5).

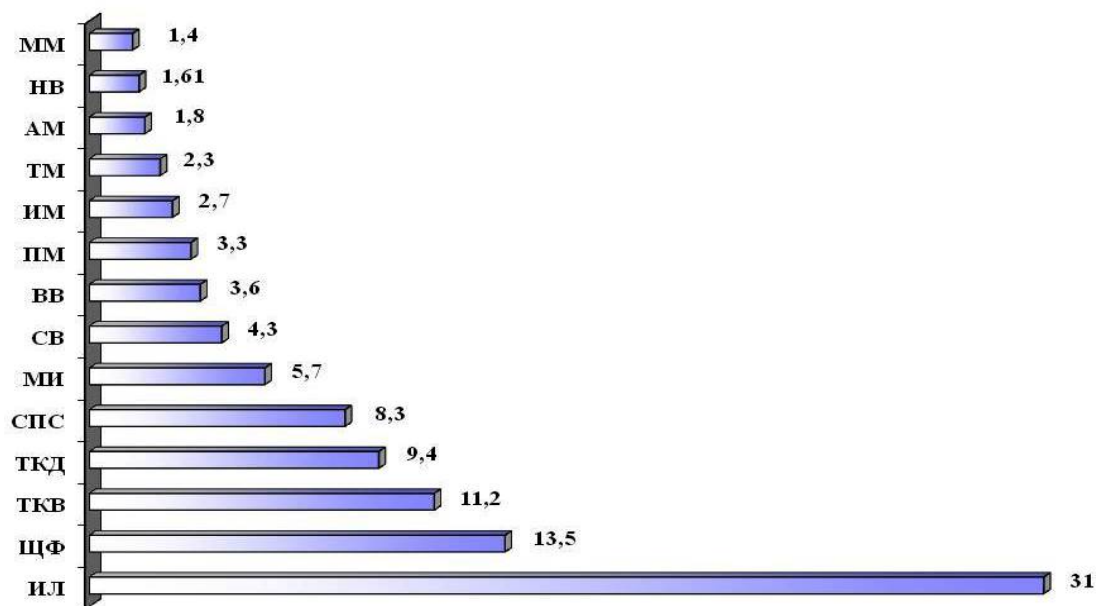


Рис. 4. Диаграмма радиочувствительности критериев по коэффициенту детерминации после однократного γ -облучения

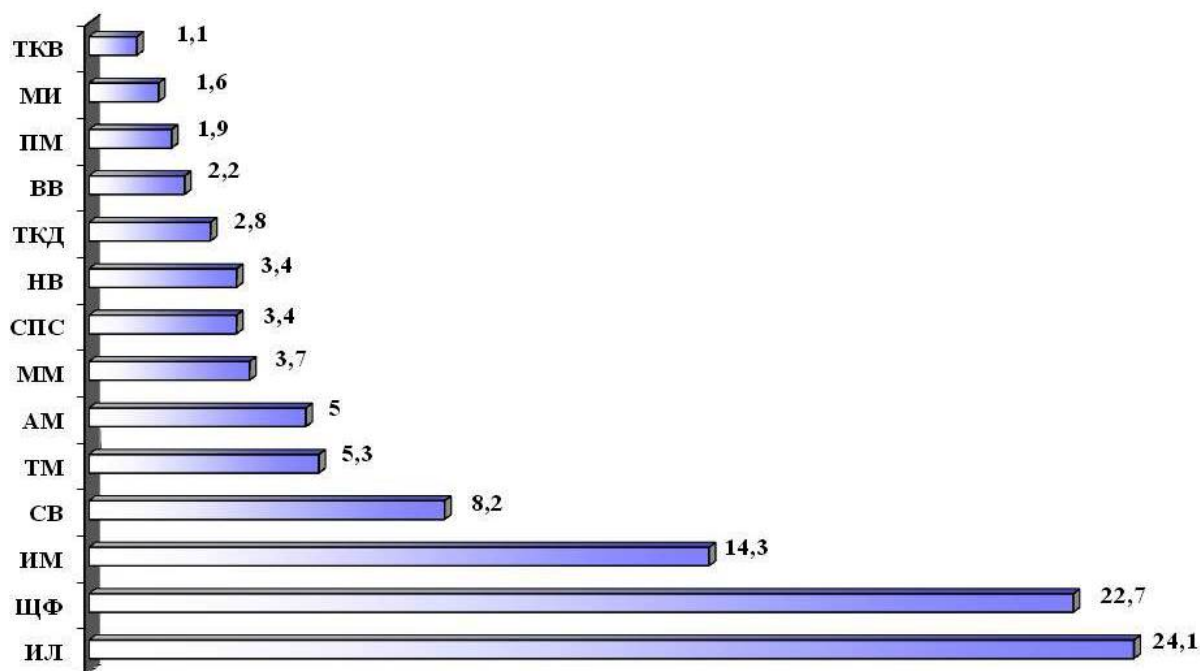


Рис. 5. Диаграмма радиочувствительности критериев по коэффициенту детерминации после фракционированного γ -облучения

Таким образом, результаты по выявлению диагностической значимости исследуемых критериев в условиях отдаленных последствий γ -облучения в широком диапазоне параметров малых доз, кратности их применения и хронодинамике эксперимента на основе дисперсионного анализа показали вариабельность проявления радиочувствительности и была выявлена гиперчувствительность интраэпителиальных лимфоцитов, мигрирующих в эпителиальный пласт. Пробит анализ показал, что эффективная доза однократно γ -облучения, при которой эффект должен отмечаться у 50% (*Prob.* 0,5) животных, в данном случае достоверное изменение количества интраэпителиальных лимфоцитов, должна быть 0,17 Зв, причём с 95%-ой вероятностью эта доза колеблется от 0,14 до 0,21 Зв. Пробит анализ показал, что эффективная доза фракционированного γ -облучения, при которой эффект должен отмечаться у 50% (*Prob.* 0,5) животных, в данном случае достоверное изменение количества интраэпителиальных лимфоцитов, должна быть 0,58 Зв, причём с 95%-ой вероятностью эта доза колеблется от 0,53 до 0,61 Зв.

Выводы: Выявленная на основе сравнительного анализа закономерность в реакциях клеток синтетической фазы и митотических клеток камбиальной зоны с индексом миграции лимфоцитов определяет регулируемую роль лимфоцитов в процессах восстановления.

Показана степень возможного поражающего эффекта, зависящего от параметров γ -облучения и топографии распределения интраэпителиальных лимфоцитов, проявляющих защитные и созидательные функциональные особенности во все отдаленные периоды наблюдения.

Литература

1. Бабаева А.Г. Еще раз о морфогенетической, или строительной функции // Вестник РАЕН. 2010. № 4. С. 70–74.
2. Воронцова З.А., Шишкина В.В. Динамика клеточных популяций слизистой оболочки тощей кишки при воздействии малых доз γ -облучения в эксперименте // Морфология. 2012. Т. 141, вып. 3. С. 63.
3. Радиопротекторы комбинированных и сочетанных воздействий гетероморфных тканей / Воронцова З.А. [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. 2014. Т. 3, № 3. С. 28–32.
4. Слюсарева О.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки тощей кишки после воздействия γ -облучения в малых дозах: дис. к. м. н. Воронеж, 2011.
5. Шишкина В.В., Воронцова З.А. Модифицирующие эффекты отдаленных последствий γ -облучения в диапазоне малых доз // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 308–309.
6. 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.

References

1. Babaeva AG. Eshche raz o morfogeneticheskoy, ili stroitel'noy funktsii [Once again on the morphogenetic or construction functions]. Vestnik RAEN. 2010;4:70-4. Russian.
2. Vorontsova ZA, Shishkina VV. Dinamika kletochnykh populyatsiy slizistoy obolochki toshchey kishki pri vozdeystvii malykh doz γ -oblucheniya v eksperimente. Morfologiya [The dynamics of cell populations jejunal mucosa upon exposure to low doses of γ -irradiation in the experiment]. 2012;141(3):63. Russian.
3. Vorontsova ZA, et al. Radioprotektory kombinirovannykh i sochetannykh vozdeystviy geteromorfnykh tkaney [Radioprotectors combined and combined effects heteromorphic fabrics]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2014;3(3):28-32. Russian.
4. Slyusareva OA. Morfofunktsional'naya kharakteristika slizistoy obolochki toshchey kishki posle vozdeystviya γ -oblucheniya v malykh dozakh [Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the jejunum after exposure to γ -irradiation in small doses] [dissertation]. Voronezh (Voronezh region); 2011. Russian.
5. Shishkina VV, Vorontsova ZA. Modifitsiruyushchie efekty otdalennykh posledstviy g-oblucheniya v diapazone malykh doz [Modifying effects remote consequences of p-radiation in the range of low doses]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):308-9. Russian.
6. Khromushin VA, Khadartsev AA, Buchel' VF, Khromushin OV. Algoritmy i analiz meditsinskikh dannykh: uchebnoe posobie [Algorithms and analysis of medical data: a training manual]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2010. Russian.

Библиографическая ссылка:

Шишкина В.В., Воронцова З.А. Биоинформационная характеристика в алгоритме морфологического исследования иммунного статуса тощей кишки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-4.pdf> (дата обращения: 12.10.2016). DOI: 10.12737/22221.

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ, СТРАДАЮЩИХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ**

О.Н. ЩЕРБАКОВА

*Госпиталь ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области»,
ул. Ломоносова, 44, Рязань, 390005, Россия*

Аннотация. В данной статье отражаются результаты скринингового обследования пациентов мужского пола с гипертонической болезнью I-II стадии, находящихся на лечении в госпитале ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Рязанской области», с целью ранней диагностики сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и связанных с ним возможных осложнений. По результатам обследования была выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена (35,6%), причем больше половины из них (64,3%) имели впервые выявленный сахарный диабет 2 типа. В группе с гипертонической болезнью и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена у большинства пациентов была выявлено ожирение (64,3%), часто отмечалась гиперурикемия (у 40%), и уже у половины пациентов с нарушением углеводного обмена были признаки повреждения почек, которые клинически ранее никак не проявлялись, причем в 17,5% случаев показатели соответствовали хронической болезни почек III ст. Эндотелиальная дисфункция была выявлена в преобладающем большинстве (93,4%) также у пациентов с гипертонической болезнью и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Скрининг может способствовать снижению риска и раннему выявлению микрососудистых осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, эндотелиальная дисфункция.

**OPPORTUNITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
DO MEMBERS OF THE INTERIOR, SUFFERED FROM HYPERTENSION**

O.N. SHCHERBAKOVA

Hospital of the Federal government health institution «Medical and sanitary Affairs of Russia in the Ryazan region», Lomonosov str., 44, 390005, Ryazan, Russia

Abstract. This article reflects the results of screening male patients with hypertension stage I-II, being treated in a hospital FKUZ "The health of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Ryazan region" for the purpose of early diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and related potential complications. According to a survey of the high prevalence of disorders of carbohydrate metabolism was found (35.6%), with more than half of them (64.3%) were newly diagnosed type 2 diabetes. In the group with hypertension and newly diagnosed carbohydrate metabolism disorders in the majority of patients was identified obesity (64.3%), often marked hyperuricemia (40%), and already half of the patients with impaired glucose metabolism were signs of kidney damage, are clinically previously not manifested, and in 17.5% of cases, figures consistent with chronic kidney disease III stage. Endothelial dysfunction has been identified in the prevailing majority (93.4%) and in patients with hypertension and newly diagnosed type 2 diabetes. Screening can help to reduce risk and early detection of micro-vascular complications.

Key words: hypertension, diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, endothelial dysfunction.

Введение. Гипертоническая болезнь и *сахарный диабет 2 типа* (СД) – две глобальные проблемы, которые обладают мощным взаимоусиливающим и повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга, сосуды сетчатки [1, 2, 4, 6]. Учитывая большое количество опасных осложнений, которые они вызывают при совместном течении, их смело можно назвать «смертельным дуэтом». Еще 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн. человек. В настоящее время в мире только по обращаемости насчитывается 366 млн. больных СД (7% населения всего мира), причем около 50% всех больных диабетом приходится на наиболее активный трудоспособный возраст 40-59 лет [3, 5]. Учитывая темпы распространения этого заболевания, эксперты Всемирной Диабетической Федерации прогнозируют, что количество больных СД к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 миллионов человек, т.е. будет болеть каждый 10-й житель планеты [3]. Еще более стремительно увеличивается доля населения с так называемым «метаболическим синдромом» и жи-

рением. Их численность уже сейчас составляет более 400 млн. человек, а к 2030 г. увеличится до 800 млн. человек. Именно из этой группы «условно здоровых» лиц армия больных СД ежегодно пополняется на 15%. Более того, предполагается, что более чем половина больных будут недиагностированными, а у 300 млн. человек будут иметься те или иные состояния предшествующие развитию СД (гипогликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, эугликемическая резистентность к инсулину) [2, 3, 5].

Основными причинами высокой инвалидизации и смертности больных с артериальной гипертонией и сопутствующим СД являются: ИБС, острый инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, терминальная почечная недостаточность. Установлено, что повышение *диастолического АД* (АДд) на каждые 6 мм рт.ст. увеличивает риск развития ИБС на 25%, а риск развития инсульта на 40%. Скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3-4 раза [3, 7, 8, 11]. Рост численности пациентов с ХБП связывают не с распространением хронических заболеваний почек, роста которых не наблюдают, а с изменившимся образом жизни. Все большее значение, в распространенности нарушений функции почек придается факторам риска, традиционно считающимися важными для развития сердечно-сосудистой патологии, среди них: гипертензия, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, курение [7-9, 11, 13]. По данным крупных популяционных регистров, распространенность ХБП составляет не менее 10%, а у отдельных категорий лиц (при сочетании гипертонической болезни с СД, пожилые пациенты) достигает 20%. Положение осложняется тем, что даже у лиц, имеющих факторы риска повреждения почек, проведение скрининга поражения почек не входит в обязательный минимум их обследования, что приводит к низкой выявляемости, и к запоздалой диагностике почечной недостаточности [11].

В последние годы, не меньшее внимание уделяется функции эндотелиальных клеток и в ряде исследований показано, что их дисфункция может отражать самые ранние изменения, ведущие к развитию атеросклероза при сочетанном течении артериальной гипертонии и СД [2, 8, 9, 12, 14, 15].

Определенные условия профессиональной деятельности сотрудников органов внутренних дел могут способствовать более раннему проявлению, чем в общей популяции, генетического дефекта, лежащего в основе нарушений углеводного обмена. Из них наиболее часто встречаются повышение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе [4]. Эти нарушения зачастую не имеют клинических проявлений, но являются факторами высокого риска развития СД и его осложнений, особенно при сопутствующей гипертонической болезни. Поэтому жизненно необходимо проведение исследований, позволяющих своевременно выявлять и мониторировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, производить полноценную коррекцию состояния здоровья наблюдаемых лиц [10]. В связи с этим изучение артериальной гипертонии, а тем более в сочетании с СД у сотрудников органов внутренних дел, является актуальной проблемой современной медицины, так как своевременная диагностика и коррекция этого сочетания может снизить инвалидизацию и смертность у данного контингента больных, продлив их жизнь и сохранив работоспособность. В доступной литературе практически отсутствуют работы по исследованию нарушений углеводного обмена у сотрудников ОВД, тем более они не рассматриваются ни с динамических позиций, ни в сочетании с ГБ.

Цель исследования – оценка эффективности современных методов выявления нарушений углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел, страдающих гипертонической болезнью для улучшения ранней диагностики СД и его осложнений.

Материалы и методы исследования. На базе госпиталя МСЧ МВД России по Рязанской области за период с 2013г. по 2015г. случайным методом, было отобрано 118 пациентов мужского пола с гипертонической болезнью I-II стадии, находящихся на плановом лечении. Средний возраст которых составил $43,4 \pm 2,3$ лет. Критериям включения в группу было наличие гипертонической болезни и отсутствие СД и нарушений углеводного обмена в анамнезе. Критерием исключения являлось наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни в анамнезе. Всем пациентам скринингово оценивалось состояние углеводного обмена по гликотриаде: *глюкоза плазмы натощак* (ГПН) с помощью ферментативного анализа на аппарате *Clima MC-15*, гликозилированный гемоглобин (*HbA1c*) методом боратного аффинного анализа на приборе *NycoCard*, тест толерантности к глюкозе проводился с пероральным приемом 75 г глюкозы (в 250-300 мл воды) в течении 5 мин. При постановке диагноза СД использовались следующие критерии: $HbA1c \geq 6,5\%$, ГП натощак – 5,6-6,9 ммоль/л и нарушение толерантности к глюкозе по 2чГП- $\geq 7,8$ – $<11,1$ ммоль/л. Также, оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (отягощенная наследственность по СД и сердечно-сосудистой патологии, ожирение, курение, дислипидемия, гиперурикемия). Всем пациентам проводились антропометрические методы, рассчитывался индекс массы тела. Для оценки поражения органов-мишеней исследовалась функция почек (по формуле *СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)*), проводилось биохимическое исследование крови с оценкой липидного профиля крови (ХС, в-ЛП, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности), уровня мочевой кислоты (у мужчин за норму принималось – 210-420 мкмоль/л), суточное мониторирование АД на аппарате *BTL-08 АВРМ*, холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате *Astel LTD Cardio DM 3*, проводилась *эхокардиография* (Эхо-КГ), дуплексное сканирование дуги аорты, брахиоце-

фального и периферического артериальных бассейнов на УЗ сканере экспертного класса *LOGIC8*. Толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) измеряли по стандартной методике: в общей сонной артерии на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней ее стенке в области максимального утолщения [12]. Основным ультразвуковым признаком, свидетельствующим о наличии атеросклеротического поражения некоронарных магистральных артерий, считали ТИМ более 1,0 мм [8]. Для оценки эндотелиальной функции в соответствии с международными руководствами использовалась проба с реактивной гиперемией. О сохраненной функции эндотелия свидетельствовал прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, равный или превышающий 10% при проведении ультразвукового исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ *Statistica 7.0*, применялись методы описательной статистики, корреляции между переменными. Сравнение количественных переменных независимых групп проводили с помощью *U*-критерия Манна-Уитни и Стьюдента. Анализ различий качественных переменных в независимых группах проводили с использованием двухстороннего критерия Фишера. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного обследования пациентов с гипертонической болезнью I-II стадии, служащих в системе МВД было выявлено достоверное повышение уровня глюкозы у 42-х пациентов (35,6%), при этом, нарушение толерантности к глюкозе установлено у 15 чел. (12,7%), а впервые выявленный СД наблюдался уже у 27 чел. (23%) (рис. 1.). Данные результаты сопоставимы с высокой распространенностью нарушений углеводного обмена как в популяции в целом, так и при гипертонической болезни [2] и впервые показаны у лиц, служащих в органах внутренних дел.

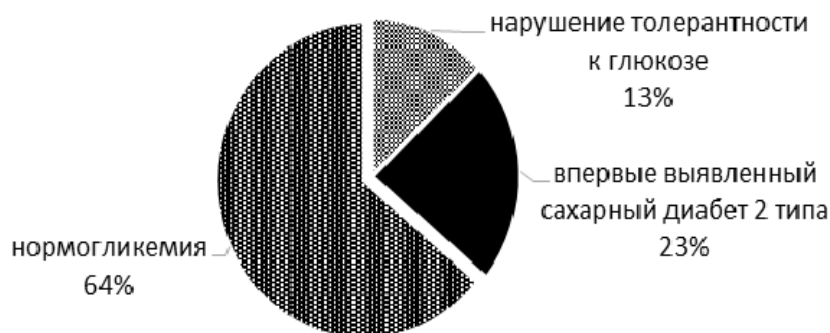


Рис. 1. Распространенность нарушений углеводного обмена среди пациентов с гипертонической болезнью

Еще одним из основных показателей, характеризующих состояние углеводного обмена является гликированный гемоглобин (*HbA1c*). Этот показатель оценивает уровень глюкозы в течении последних 3-х месяцев, и играет важную роль для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений [3]. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (*DCCT, UKPDS*) Европейская группа по изучению СД установила, что риск развития сосудистых осложнений низкий – при *HbA1c* < 6,5%, умеренный – при *HbA1c* от 6,6 до 7,5%, и высокий при плохой компенсации метаболических нарушений (*HbA1c* > 7,5%). По нашим данным, более высокий уровень *HbA1c*, и соответственно высокий риск сердечно-сосудистых событий, отмечался у пациентов с впервые выявленным СД, вне зависимости от возраста обследуемых (рис. 2).

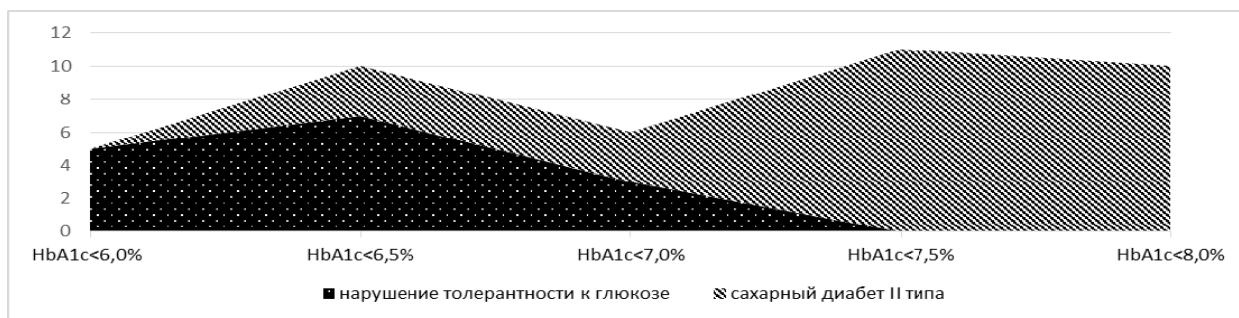


Рис. 2. Уровень гликированного гемоглобина у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от нарушений углеводного обмена

При оценке антропометрических данных повышенный *индекс массы тела* (ИМТ) встречался у 110 пациентов (что составило 93%). При этом у всех пациентов с нарушением углеводного обмена отмечалось ожирение, а у 13% наблюдалось ожирение III степени (рис. 3).

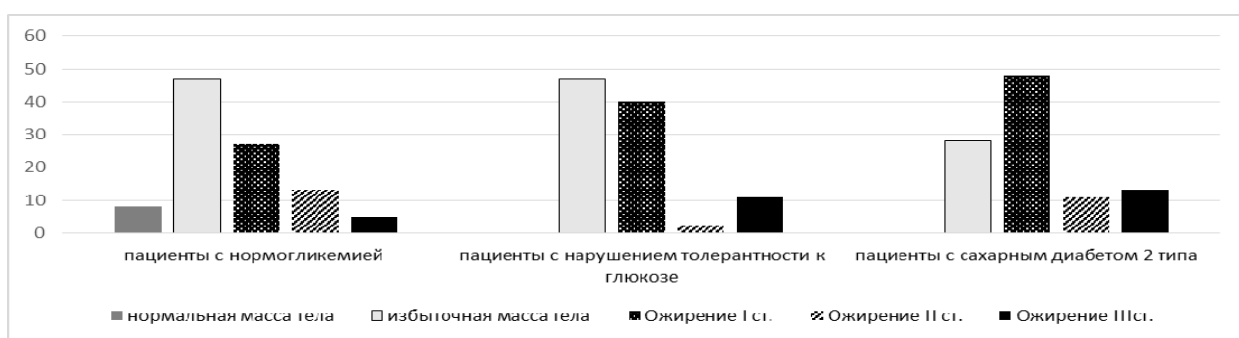


Рис. 3. Распространенность ожирения у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от нарушений углеводного обмена

Проведенный анализ выявления частоты нарушений углеводного обмена, у обследуемых нами больных, в зависимости от стадии гипертонической болезни показал, что если нормогликемия отмечалась со схожей частотой при гипертонической болезни I и II стадиями, то выявляемость нарушения толерантности к глюкозе и СД при ГБ II стадии была значительно чаще, чем при I стадии артериальной гипертензии. Данные представлены на рис. 4.

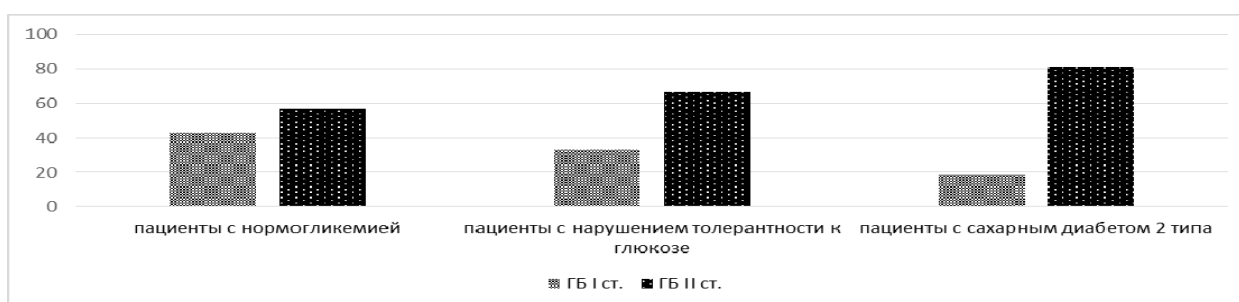


Рис. 4. Преобладание гипертонической болезни II стадии среди пациентов с нарушением углеводного обмена

Также, нами была выявлена гиперурикемия в 38% случаев среди пациентов с нарушением углеводного обмена, и у 44,4% в группе с впервые выявленным сахарным диабетом II типа.

При оценке функционального состояния почек на основе определения *скорости клубочковой фильтрации* (СКФ) были получены следующие результаты (табл. 1).

Сравнительная оценка СКФ у больных с гипертонической болезнью в зависимости от состояния углеводного обмена

	всего	Показатели СКФ (стадии ХБП)			
		Норма	2 ст. (60-89)	3а ст. (45-59)	3б ст. (30-44)
Пациенты с нарушением толерантности к глюкозе	15 чел	7 (46,6%)	6 (40%)	2 (13,3%)	-
Пациенты с впервые выявленным СД	27 чел.	8 (29,6%)	15 (55,5%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)
Пациенты с нормогликемией	76 чел.	51 (67%)	25 (33%)	-	-

По нашим данным снижение клубочковой фильтрации преобладало среди пациентов с нарушением углеводного обмена, а в группе с впервые выявленным сахарным диабетом у 5 пациентов (18,5%) – впервые диагностирована хроническая болезнь почек III стадии. По данным литературы, возможны варианты длительного бессимптомного или клинически видимого течения хронической болезни почек в зависимости от нозологии, приводящей к развитию данной патологии [11]. Низкая выявляемость хронической болезни почек и отсутствие манифестной картины заболевания при умеренно сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ 70-40 мл/мин) приводит к недостаточному уровню оказания специализированной помощи таким пациентам [2, 3].

При оценке эндотелиальной дисфункции нами были получены следующие результаты: *эндотелиальная дисфункция* (ЭД) была выявлена у большинства пациентов с нарушениями углеводного обмена (в 80% случаев), а в сочетании с СД в 93,4% случаев. Также, было отмечено, что увеличение ТИМ наблюдалось у большинства пациентов с нарушениями углеводного обмена у 28,6%, а среди больных с впервые выявленным СД в 33,3% случаев. Таким образом, изучение ЭД, состояния сосудистой стенки артерий у больных с гипертонической болезнью, особенно в сочетании с СД является важной клинической задачей с точки зрения возможностей профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

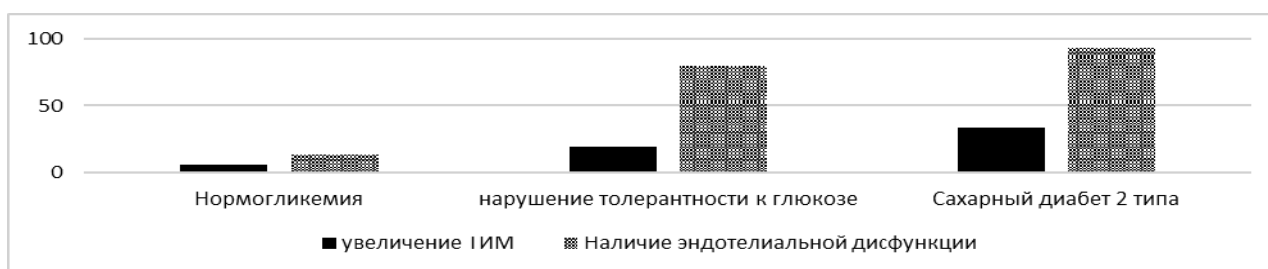


Рис. 4. Зависимость состояния сосудистой стенки и наличие дисфункции эндотелия от типа нарушений углеводного обмена

Безусловно, гипергликемии отводится ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Сегодня не вызывает сомнения необходимость ранней диагностики и впоследствии достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания сосудистых осложнений. Скрининг может способствовать снижению риска и раннему выявлению микрососудистых осложнений, что, в результате, делает его предпочтительным. Кроме того, при обследовании пациентов с гипертонической болезнью не менее важно выявлять лиц с НТГ, поскольку у большинства из них постепенно развивается СД, который можно предотвратить модификацией образа жизни. Важно помнить, что как недиагностированный СД, так и другие нарушения обмена глюкозы в сочетании с гипертонической болезнью, являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Выводы:

1. У пациентов с гипертонической болезнью была выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена как в популяции в целом, так и сотрудников органов внутренних дел. Из всех пациентов с гипертонической болезнью нарушение гликемического профиля было выявлено у 42 пациентов (35,6%), из которых у больше половины (у 27 пациентов) впервые был диагностирован СД (23%), а остальные 15 пациентов (13%) наблюдались с диагнозом: нарушение толерантности к глюкозе.

2. Большинство пациентов из группы с нарушением обмена глюкозы имели повышенный индекс массы тела, а у 13% соответствующий ожирению III степени.

3. Больше половины пациентов в указанной выше группе имели признаки повреждения почек, причем в 16,7% показатели соответствовали III стадии хронической болезни почек.

4. Эндотелиальная дисфункция была выявлена в преобладающем большинстве (93,4%) у больных с гипертонической болезнью и впервые выявленным СД.

5. У больных с гипертонической болезнью I-II стадии, служащих в органах внутренних дел и имеющих ожирение I-III степени обязательным в алгоритме диагностики является определение гликированного гемоглобина, теста толерантности к глюкозе и расчета скорости клубочковой фильтрации для ранней диагностики нарушений углеводного обмена и осложнений.

Литература

1. Аметов А.С., Курочкин И.О. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Русский медицинский журнал. 2014. №13. С. 12–20.
2. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? // Русский медицинский журнал. 2010. №14. С. 12–18.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет Федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Спецвыпуск.
4. Дроздецкий С.И., Глотова М.Е., Каулина Е.М. Артериальная гипертония на рабочем месте: возможности комбинированной терапии на основе базисного препарата рилменидина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 7. С. 25–31.
5. Европейские клинические рекомендации. Сборник. 1-е издание. Москва, 2014. 488 с.
6. Шестакова М.В. Артериальная гипертония и СД: принципы лечения // Сахарный диабет. 2013. №4. С. 5–11.
7. Медведев И.Н., Гамolina О.В. Артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе // Медицинские науки. 2011. №1. С. 112–117.
8. Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии // Русский медицинский журнал 2013. №3. С. 13–21.
9. Бойцов С.А., Явелов И.С., Шальнова С.А., Якушин С.С., Лиферов Р.А., Никулина Н.Н. Национальный регистр острого коронарного синдрома в России: Современное состояние и перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6. № 4. С. 117–120.
10. Потапова М.В. Некоторые аспекты политики медико-санитарной части МВД по РТ // Вестник современной клинической медицины. 2008. Т.1, № 1. С. 6–7.
11. Федорченко Ю.Л., Тагрыт И.В. Особенности течения артериальной гипертонии у сотрудников внутренних дел // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. №4. С. 55–60.
12. Колмакова Е.В., Шумилкин В.Р. Хроническая болезнь почек: учебное пособие. Санкт-Петербург, 2012. 56 с.
13. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин О.М., Парфенов А.С., Ивашкин В.Т. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериальная гипертензия. 2010. Т.16, №2. С. 12–18.
14. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: курс на здоровый образ жизни // Врач. 2011. № 9. С. 2–7.
15. Ярек–Мартынова И.Р., Шестакова М.В. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 48–52.
16. Akchurin R.S., Vasjuk Ju.A., Karpov Ju.A., Lupanov V.P., Marceovich S.Ju., Pozdnjakov Ju.M., Savchenko A.P., Jakushin S. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7, № 6. С. 4.

References

1. Ametov AS, Kurochkin IO. Sakharnyy diabet i serdechno-sosudistye zabolevaniya [Diabetes and cardiovascular disease]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2014;13:12-20. Russian.
2. Biryukova EV. Sakharnyy diabet i serdechno-sosudistye oslozhneniya: vozmozhno li prervat' porochnyy krug? [Diabetes mellitus and cardiovascular complications: whether to interrupt the vicious circle of possible?] Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010;14:12-8. Russian.
3. Dedov II, Shestakova MV. Rezul'taty realizatsii podprogrammy «Sakharnyy diabet Federal'noy tselevoy programmy «preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami 2007–2012 gody» [The results of implementation of the subprogram "Diabetes Federal Target Program" Prevention and Control of Social Diseases 2007-2012 "]. Sakharnyy diabet. 2013. Spetsvypusk. Russian.

4. Drozdetskiy SI, Glotova ME, Kaulina EM. Arterial'naya gipertoniya na rabochem meste: vozmozhnosti kombinirovannoy terapii na osnove bazisnogo preparata rilmenidina [Arterial hypertension in the workplace: the possibility of combination therapies based on the basic drug rilmenidine]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006;7:25-31. Russian.
5. Evropeyskie klinicheskie rekomendatsii. Sbornik [European clinical guidelines]. 1-e izdanie. Moscow; 2014. Russian.
6. Shestakova MV. Arterial'naya gipertoniya i SD: printsipy lecheniya [Arterial hypertension and diabetes: principles of treatment]. *Sakharnyy diabet*. 2013;4:5-11. Russian.
7. Medvedev IN, Gamolina OV. Arterial'naya gipertenziya i narushenie tolerantnosti k glyukoze [Arterial hypertension and impaired glucose tolerance]. *Meditsinskie nauki*. 2011;1:112-7. Russian.
8. Mikhno VA, Nikitina IL. Disfunktsiya endoteliya kak faktor riska sakharnogo diabeta i serdechno-sosudistoy patologii [Endothelial dysfunction as a risk factor for diabetes and cardiovascular disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2013;3:13-21. Russian.
9. Boytsov SA, Yavelov IS, Shal'nova SA, Yakushin SS, Liferov RA, Nikulina NN. Natsional'nyy registr ostrogo koronarnogo sinroma v Rossii: Sovremennoe sotoyanie i perspektivy [National Register of acute coronary syndrome in Russia: Current State and Prospects]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007;6(4):117-20. Russian.
10. Potapova MV. Nekotorye aspekty politiki mediko-sanitarnoy chasti MVD po RT [Some aspects of the health of the Ministry of Interior in Tatarstan policy]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2008;1(1):6-7. Russian.
11. Fedorchenko YL, Tagryt IV. Osobennosti techeniya arterial'noy gipertonii u sotrudnikov vnutrennikh de [The course of arterial hypertension in internal affairs]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;4:55-60. Russian.
12. Kolmakova EV, Shumilkin VR. Khronicheskaya bolezn' pochek: uchebnoe posobie [Chronic kidney disease: a tutorial]. Sankt-Peterburg; 2012. Russian.
13. Drapkina OM, Dikur ON, Ashikhmin OM, Parfenov AS, Ivashkin VT. Endotelial'naya disfunktsiya u patsientov s arterial'noy gipertenziey vysokogo riska [Endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension patients at high risk]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(2):12-8. Russian.
14. Yakushin CS, Filippov EV. Profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: kurs na zdorovyy obraz zhizni [Prevention of cardiovascular disease: a course on healthy lifestyle]. *Vrach*. 2011;9:2-7. Russian.
15. Yarek–Martynova IR, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i endotelial'naya disfunktsiya [Diabetes and endothelial dysfunction]. *Sakharnyy diabet*. 2010;2:48-52. Russian.
16. Akchurin RS, Vasjuk JA, Karpov JA, Lupanov VP, Marcevich SJ, Pozdnjakov JM, Savchenko AP, Jakushin S. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008;7(6):4.

Библиографическая ссылка:

Щербакова О.Н. Возможности ранней диагностики нарушений углеводного обмена у сотрудников органов внутренних дел, страдающих гипертонической болезнью // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-5.pdf> (дата обращения: 12.10.2016). DOI: 10.12737/22329.

**ТЕХНОЛОГИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ
ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА**

В.В. УДУТ^{*,***}, И.И. ТЮТРИН^{**}, Л.Ю. КОТЛОВСКАЯ^{*}, М.А. СОЛОВЬЕВ^{*}, Е.Л. ЖУКОВ^{**},
А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ^{*****}, Е.В. БОРОДУЛИНА^{*}, М.Ю. КОТЛОВСКИЙ^{*****}

**Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук,
пер. Кооперативный 5, Томск, 634009, Россия*

***ООО «Меднорд-техника», ул. Белинского, д.38 г. Томск, 634029, Россия*

****Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр-т Ленина, 30,
Томск, 634050, Россия*

*****Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Россия*

******ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации
здравоохранения», ул. Добролюбова, 11, Москва, 127254, Россия*

Аннотация. В статье представлена информация о новой глобальной технологии оценки гемостатического потенциала цельной крови в процессе коагуляции – низкочастотной пьезотромбоэластографии – позволяющей проводить интегративную оценку состояния гемостатического потенциала. На примере оценки эффектов антиагрегантов (ингибитора ЦОГ-1 – кардиомагнила, блокатора АДФ рецепторов тромбоцитов - клопидогрела) и антикоагулянтов (нефракционированного гепарина – гепарината натрия, низкомолекулярного гепарина – эноксапарина) демонстрируются возможности оперативной и персонализированной оценки их фармакодинамики. Получены новые данные о специфических и плейотропных эффектах противотромботических лекарственных средств. Специфическим ответом гемостатического потенциала в ответ на прием антиагрегантов является снижение агрегационной активности форменных элементов крови, проявляющееся повышением суспензионной стабильности крови и снижением интенсивности контактной коагуляции. Плейотропные эффекты, выявленные после приема антиагрегантных препаратов, проявляются тенденцией к изменению гемостатического потенциала в сторону структурной и хронометрической гипокоагуляции. По результатам оценки фармакодинамики антикоагулянтов было выявлено время их максимального воздействия на гемостатический потенциал, а также длительность антикоагулянтного эффекта. Специфическим ответом гемостатического потенциала после введения антикоагулянтов является развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции, реализующейся за счет снижения протеолитического этапа фибриногенеза и активности процессов латеральной сборки фибрина.

Ключевые слова: низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, противотромботическая терапия, персонализация.

**TECHNOLOGY LOW-FREQUENCY PIEZOELECTRIC THROMBOELASTOGRAPHY
IN EVALUATION OF HAEMOSTATIC POTENTIAL**

V.V. UDUT^{*,***}, I.I. TYUTRIN^{**}, L.Y. KOTLOVSKAYA^{*}, M.A. SOLOVEV^{*}, E.L. ZHUKOV^{**},
A.G. LASTOVETSKIY^{*****}, E.V. BORODULINA^{*}, M.Y. KOTLOVSKY^{*****}

**Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, per. Cooperative 5,
Tomsk, 634009, Russia*

*** Company «Mednord appliances», ul. Belinsky, 38, Tomsk, 634029, Russia*

**** National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin Ave, 30, Tomsk, 634050, Russia*

*****Krasnoyarsk State Medical University Professor VF Voyno Yasenetsky-Str. Partizan Zheleznyaka 1,
Krasnoyarsk, 660022, Russia*

****** FGBI «Central Research Institute of organization and informatization Health», ul. Dobrolyubov, 11,
Moscow, 127254, Russia*

Abstract. This article provides information about the new global technology assessment of whole blood hemostatic potential in the process of coagulation - low-frequency thromboelastography - allows integrative assessment of the hemostatic potential. For example, evaluate the effects of antiplatelet drugs (COG-1 inhibitor - cardiomagnil, blocker ADF receptor of platelet - clopidogrel) and anticoagulation (unfractionated heparin - sodium heparin, low molecular weight heparin - enoxaparin) demonstrates the possibility of prompt and personalized evaluation of their pharmacodynamics. The new data on specific and pleiotropic effects of antithrombotic

drugs. Specific hemostatic response capacity in response to antiplatelet therapy is to reduce the aggregation activity of blood cells, exhibit enhanced suspension stability and decrease blood coagulation contact intensity. Pleiotropic effects identified after taking antiplatelet drugs, tends to change the hemostatic potential in the direction of structural and chronometric anticoagulation. By the time it was revealed the results of their evaluation of the pharmacodynamics of anticoagulants maximum impact on the hemostatic potential and also the duration of anticoagulant effect. Specific response hemostatic potential after administration of anticoagulants is the development of structural and chronometric anticoagulation, which is realized by reducing the proteolytic activity of phase fibrinogenesis and lateral fibrin assembly processes.

Key words: low-frequency thromboelastography, hemostatic potential, antithrombotic therapy, personification.

Общепринятые методы исследования гемостаза, на основании которых назначается и корректируется противотромбическая терапия, по-прежнему выполняют свою функцию, однако их результат, специфичный в отношении отдельных звеньев гемостаза, не дает целостной характеристики системы *регуляции агрегатного состояния цельной крови* (РАСК) [4]. В рамках относительно нового тренда *«Point of care test»*, все больше внимания уделяется «глобальным» тестам оперативной/интегративной оценки плазменного и клеточного компонентов цельной крови, участвующих в реализации фибринолиза (от инициации/амплификации до формирования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса) [2, 9, 11].

Попытка оценить *гемостатический потенциал* (ГП) – интегративную составляющую процесса гемокоагуляции, обеспечивающую необходимую текучесть крови и останавливающей ее экстравазацию при нарушении проницаемости и повреждении сосудистой стенки, была проведена в 80-х годах с использованием «глобального» теста *тромбоэластографии* (ТЭГ). Однако информативность ТЭГ оказалась высока лишь в отношении заключительных этапов фибринолиза – латеральной сборки фибрина, образования *поперечно-сшитого фибрина* (ПСФ), стабилизации сгустка и его лизиса [1, 9].

Новая технология – *низкочастотная пьезотромбоэластография* (НПТЭГ) – может позиционироваться как метод выбора при оценке всех этапов фибринолиза [3, 4, 6, 10, 11]. НПТЭГ – стандартизированный тест с единой чувствительностью шкалы всех приборов, валидированной фирмой-изготовителем по вязкости H_2O (*const*) и глицерину 95% (*const*) при температуре 37°C.

Основа метода НПТЭГ – анализ изменений вязкоупругих свойств исследуемого образца крови, происходящих в процессе гемокоагуляции – переход крови от жидкого состояния в твердо-эластичное. Динамика исследуемого процесса определяется изменениями агрегатного состояния исследуемого образца и регистрируется в виде интегрированной кривой, каждая точка которой (A_i) определяется состоянием системы в определенный момент (T_i).

Изменения сопротивления исследуемого образца регистрируются иголь-резонатором, закрепленной на *пьезоэлектрическом датчике* (ПЭД) – главном измерительном элементе комплекса. ПЭД выполняет две функции: преобразование входного напряжения низкочастотного гармонического сигнала в механические колебания, которые передаются на иглу-резонатор, и преобразование механических колебаний в напряжение выходного сигнала, который, проходя через операционный усилитель, передается на ПК, где автоматически обрабатывается с использованием информационно-компьютерной системы «ИКС ГЕМО-3» (рис. 1).

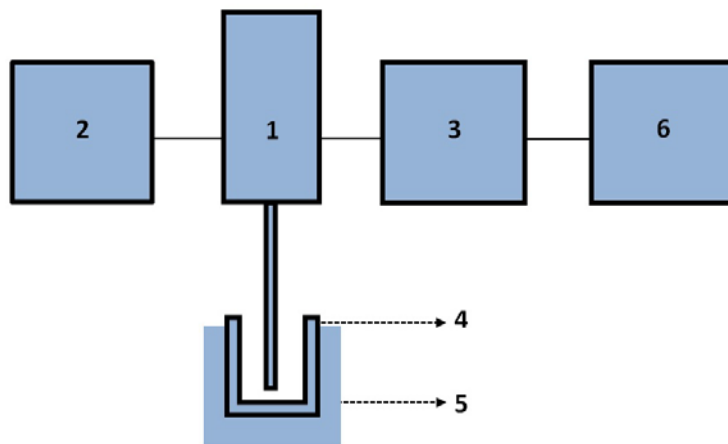


Рис. 1. Структурно-измерительная схема низкочастотного пьезотромбоэластографа АРП-01М «Меднорд». 1 – Пьезоэлектрический датчик; 2 – Генератор импульсов; 3 – Выходной операционный усилитель; 4 – Измерительная кювета; 5 – Термостат; 6 – Информационно-компьютерная система «ИКС ГЕМО-3»

Определение параметров и вывод их на дисплей ПК проводятся в режиме реального времени. Изменения агрегатного состояния крови, возникающие в результате трансформации вязко-упругой жидкости (пре-геля) в вязко-упругое тело (пост-гель), регистрируются в виде интегрированной кривой, выводимой на дисплей ПК (рис. 2, табл. 1, 2).

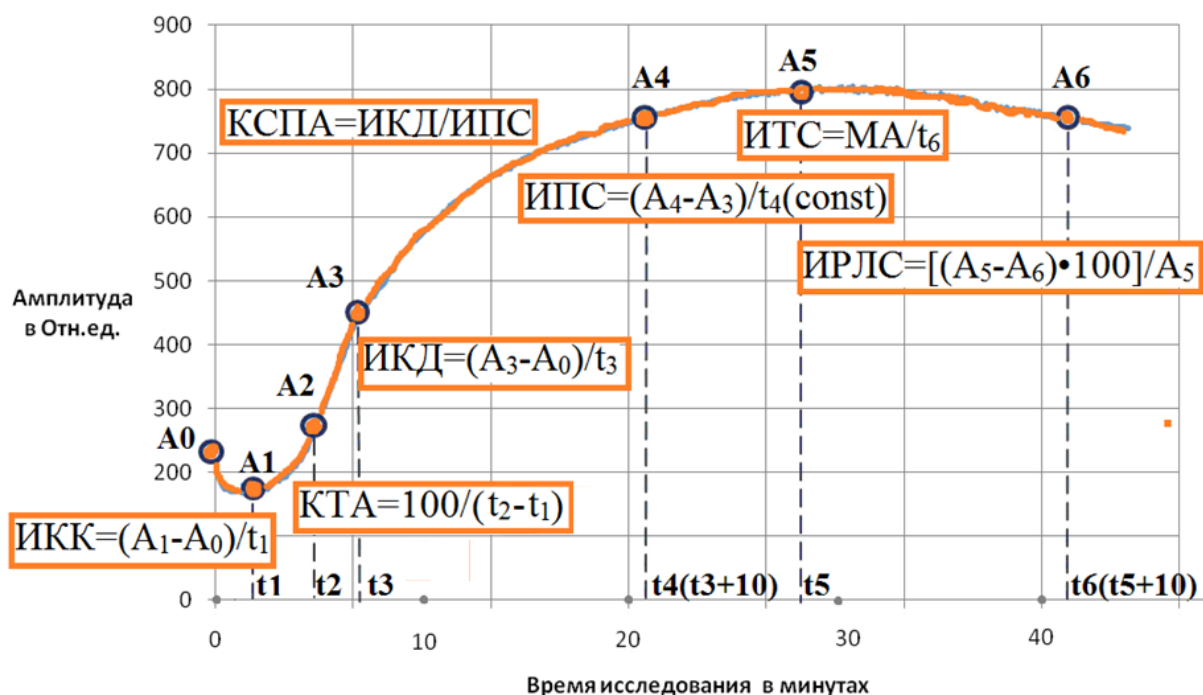


Рис. 2. Регистрируемые и расчетные параметры НПТЭГ

Таблица 1

Регистрируемые показатели НПТЭГ

A_0	начальное значение амплитуды в момент времени t_0
t_1	период реакции (время в мин от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ – A_1).
A_1	тах снижение амплитуды за время – « t_1 » (период реакции).
t_2	время достижения амплитуды A_2 НПТЭГ в мин.
A_2	увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 о.е.
t_3	время свёртывания крови (ВСК) – точка желирования (ТЖ) в мин, определяется автоматически при изменении tg (тангенса) угла наклона кривой на 60%.
A_3	величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования в относительных единицах.
A_4	значение амплитуды НПТЭГ через 10 минут после достижения точки желирования в относительных единицах.
A_5	максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 минут.
t_5	время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A_5) (время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка).
A_6	значение амплитуды НПТЭГ через 10 минут после достижения максимальной амплитуды (о. е.).

Рассчитываемые показатели НПТЭГ

ИКК	Интенсивность контактной коагуляции. Определяется как частное от деления разницы амплитуд (A_1-A_0) на период реакции « t_1 ». Данный показатель отражает преимущественно агрегационную активность форменных элементов крови, I и II фазы коагуляции, или её <i>суспензионную стабильность</i> (ССК).
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва. Определяется как частное от деления разницы амплитуд (A_3-A_1) на время свертывания крови (t_3). Данный показатель характеризует преимущественно протеолитический этап III-ей фазы гемокоагуляции. А часть кривой НПТЭГ вблизи точки желирования (изменении tg угла кривой на $\sim 60\%$) отражает начало процесса полимеризации, который в точке желирования приводит к образованию фибринового геля – основного структурного каркаса гемостатического сгустка.
КТА	Константа тромбиновой активности. Определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ $A_2=(100\text{ const})$ на время (t_2-t_1). Использование при анализе НПТЭГ данного показателя обусловлено необходимостью определения универсального критерия оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования.
ИПС	Интенсивность полимеризации сгустка. Определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ (A_4-A_3) на постоянную временную = 10 мин. Данный показатель в основном характеризует полимеризационный этап III-ей фазы гемокоагуляции. В связи с тем, что процесс изменения вязкоупругих свойств сгустка при полимеризации фибрина и образовании поперечных межмолекулярных (ковалентных) связей достаточно длителен, а момент перехода в стабилизационный этап весьма условен, для унификации анализа НПТЭГ, применим постоянный временной интервал равный 10 минутам от момента регистрации точки желирования. Это позволяет оценивать и сравнивать начальный этап полимеризации сгустка – формирование вязкоупругого геля (пост-геля).
МА	Максимальная амплитуда сгустка. Определяется как разница величин (A_5-A_1) в о.е., показатель, характеризующий максимальную плотность сгустка, обусловленную активностью тромбоцитов и количественную/качественную характеристику ПСФ. Показатель характеризует окончание процесса образования поперечно-сшитого фибринового сгустка, подвергнувшегося ретракции.
ИТС	Интенсивность тотального свертывания. Определяется как частное от деления <i>максимальной амплитуды</i> (МА) на время ее достижения (t_5). Показатель позволяет оценивать интенсивность фибриногенеза на этапе формирования ПСФ.
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка. Определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 минут после достижения МА: $(A_5-A_6)/A_5 \times 100\%$ Оценка данного показателя диктует необходимость учитывать тот факт, что анализируемая литическая активность в исследуемой пробе крови представляет собой интегративную составляющую: плазмينا, лейкоцитарных протеаз (гранулоцитарной эластазы, катепсина G, моноцитарного катепсина Д, комплемента), эритроцитарных киназ, находящуюся именно в данном объеме крови (0,5 мл). Поэтому время анализа для повышения точности исследования можнократно увеличивать до 20, 30 минут, что предусмотрено программой «ИКС ГЕМО-3».
КСПА	Коэффициент суммарной противосвертывающей активности. Определяется в о.е. как частное от деления ИКД на ИПС. Эта активность крови является ключевым звеном регуляции процесса свертывания и обусловлена функционированием нескольких групп ингибиторов: дезагрегантов (NO_2 ; PGI_2 ; ц-АМФ/цГМФ), специфических (серины) и неспецифических ингибиторов сериновых протеаз (α_2 - макроглобулин), ингибиторов активных комплексов (<i>ингибитор пути тканевого фактора – TFPI</i>), ингибиторов коферментов (протеины С и S, тромбомодулин) и продуктов деградации фибрина. Данный показатель предложен в связи с тем, что пиковые значения функционирования системы проявляются преимущественно в I и II фазах свертывания, а также на этапе протеолиза III фазы до начала процесса активной полимеризации сгустка (ТЖ).

Для стандартизации преаналитического этапа исследований забор венозной крови проводится трехкомпонентным силиконизированным шприцем с резиновой манжетой одного объема – 1.0 мл, без наложения жгута. Интервал между забором крови и помещением ее в разовую кювету не должен превышать

20 секунд. Пластиковая кювета, находящаяся в термостате прибора заполняется до измерительной риски (~0,45 мл.) и начинается исследование.

Ниже (рис. 3), представлен график изменений агрегатного состояния крови в процессе её свертывания (здоровый доброволец). Амплитуда исследуемого процесса оценивается по оси ординат – (A_i), в относительных единицах. По оси абсцисс – время исследования (T_i), в минутах.

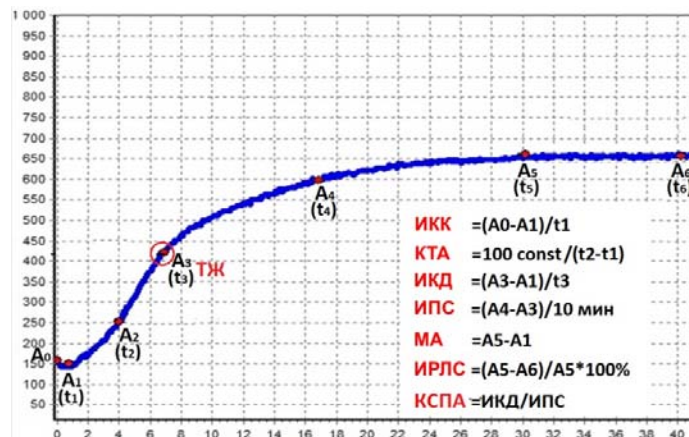


Рис.3. НПТЭГ цельной крови здорового добровольца. (A_0 - A_6) – амплитуда НПТЭГ в о.е. на этапах формирования ПСФ, ретракции и лизиса; t_1 - t_5 – временные интервалы этапов фибриногенеза в минутах; ТЖ (t_3) – точка желирования (ВСК) в минутах; МА – максимальная плотность сгустка в о.е.

Анализ НПТЭГ при гипо- и гиперкоагуляционном сдвиге состояния системы РАСК основан на сопоставлении регистрируемой НПТЭГ с референтными показателями нормокоагуляционного состояния (рис. 4).

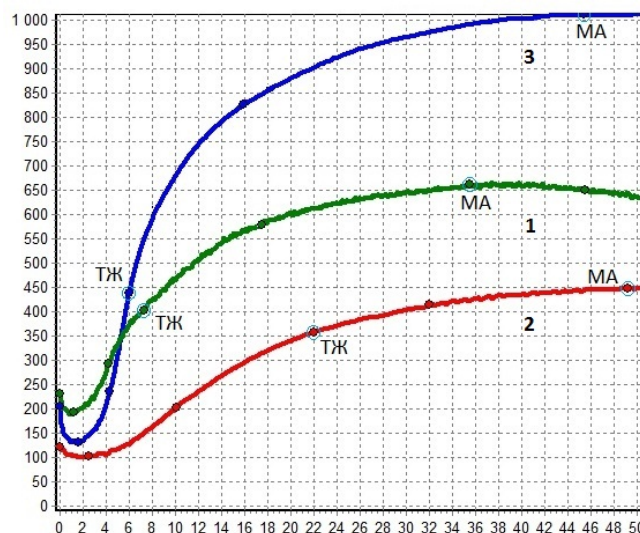


Рис.4. НПТЭГ при нормо- (1), гипо- (2) и гиперкоагуляционном (3) состоянии

Таким образом, применение данной технологии создает реальные предпосылки не только для оценки временного среза ГП, но и для мониторинга эффективности противотромботической терапии [6]. Для демонстрации этого было проведено исследование с использованием антиагрегантов (ингибитор ЦОГ-1 тромбоцитов – кардиомагнил и блокатор АДФ-рецепторов – клопидогрел) и антикоагулянтов (представители семейства гепаринов – гепаринат натрия – нефракционированный гепарин и эноксапарин - низкомолекулярный гепарин). Исследование проведено с участием здоровых добровольцев в соответствии с требованиями Хельсинской декларации.

На рис. 5 представлены: исходная НПТЭГ и НПТЭГ, зарегистрированная через 12 часов после приема 150 мг кардиомагнила. Однократный прием антиагреганта вызывает выраженные изменения в

параметрах начального этапа кривой НПТЭГ, характеризующиеся повышением ССК (для наглядности см. масштабированную в программе «ИКС ГЕМО-3» начальную часть НПТЭГ): увеличение t_1 с 0,85 до 1,9 мин. и снижение ИКК с 29 до 13 о.е.), что доказывает специфический эффект используемого лекарственного средства. При этом регистрируется тренд ГП к структурной и хронометрической гипокоагуляции (прирост ВСК с 7,5 мин. до 8,4 мин.; снижение A_3 , A_4 и МА с 476 о.е. до 445, с 640 о.е. до 602 о.е. и с 640 о.е. до 576 о.е. соответственно).

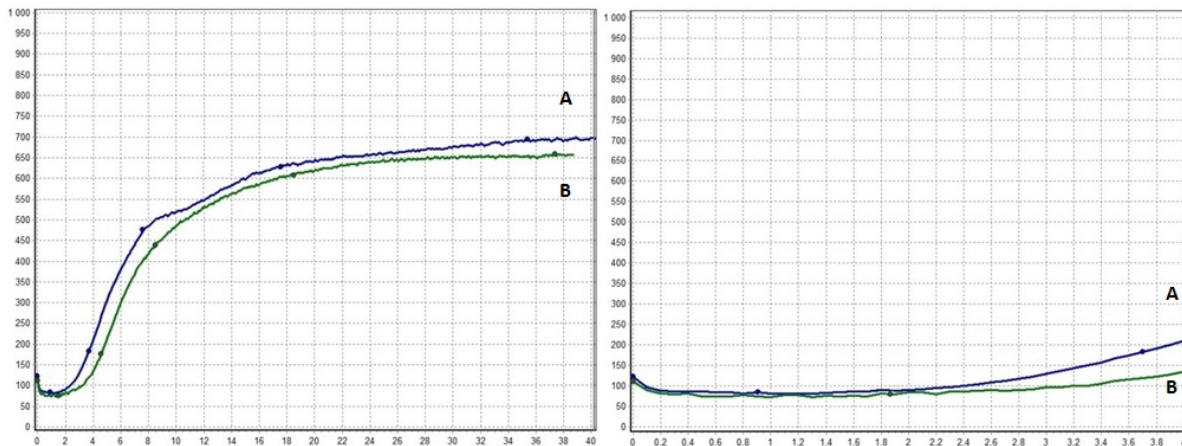


Рис.5. Слева: НПТЭГ здорового добровольца до (А) и через 12 часов (В) после приема 150 мг кардиомагнила; Справа: масштабированные НПТЭГ здорового добровольца до (А) и через 12 (В) часов после приема 150 мг кардиомагнила

Для подтверждения возможности технологии в оценке антиагрегантного эффекта ингибитора ЦОГ-1 в меньшей дозе (75 мг кардиомагнила) на рис. 6 приведены данные, полученные у 10 здоровых добровольцев, где наглядно продемонстрирован тренд значимого прироста t_1 при приеме этого лекарственного средства.

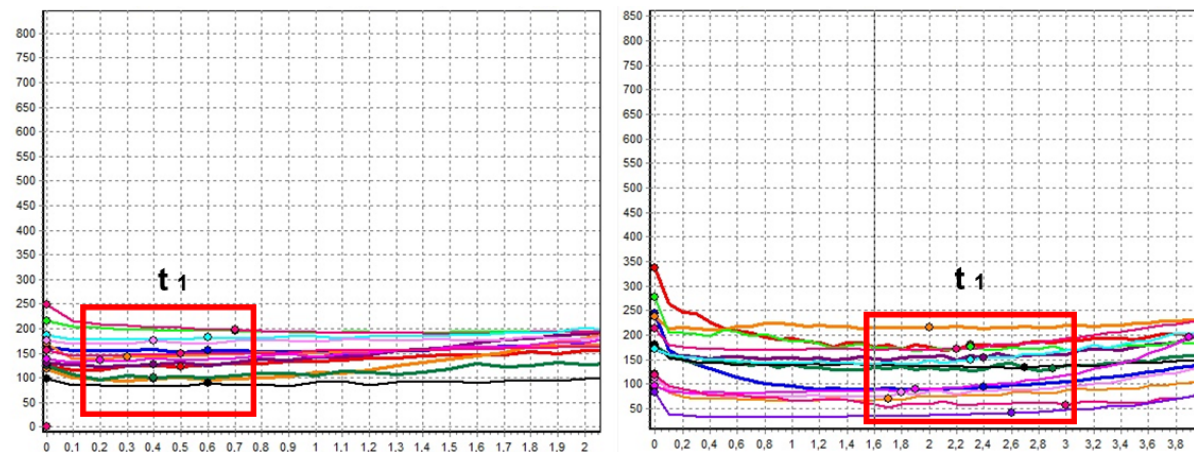


Рис.6. Масштабированные в программе «ИКС ГЕМО-3» начальные участки НПТЭГ 10 здоровых добровольцев до- (слева) и через 12 часов (справа) после приема 75 мг кардиомагнила

На рис. 7 представлены исходная НПТЭГ и НПТЭГ, полученная через 2,5 часа после приема 150 мг клопидогрела. Ответом на разовый прием антиагреганта, как и при использовании кардиомагнила в двух дозах, также явились выраженные изменения в характеристиках начального этапа НПТЭГ. Однако, как видно на представленных графиках, прием клопидогрела сопровождается изменениями ГП на всех этапах фибринолиза. В отношении регистрации специфического эффекта лекарственного средства имеет место повышение ССК (прирост t_1 с 0,6 до 2,4 мин.) и снижение ИКК с 36 до 19 о.е., демонстрирующие уменьшение агрегационной активности *форменных элементов крови* (ФЭК) и тромбоцитов в частности.

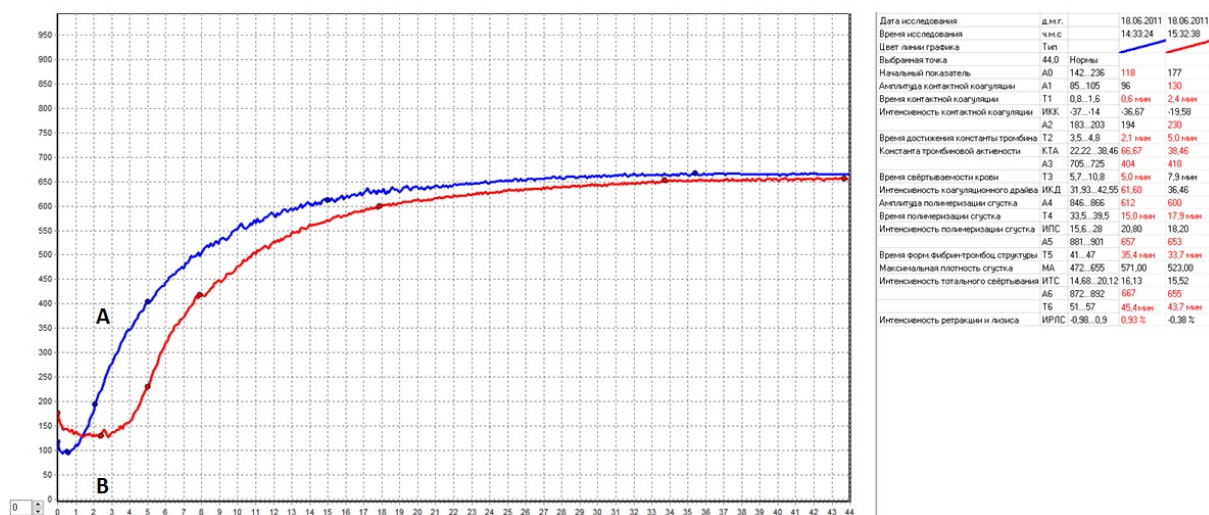


Рис. 7. НПТЭГ условно-здорового добровольца до (А) и через 2 часа после (В) приема 150 мг клопидогрела

Также формируется выраженная структурная и хронометрическая гипокоагуляция, характеризующаяся ослаблением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение КТА с 67 до 38 о.е. и ИКД с 62 до 36 о.е.) приводящей к сдвигу ТЖ «вправо» (увеличение t_3 с 5 до 8 минут). Снижается активность процесса латеральной сборки фибрина (снижение ИПС с 21 до 18 о.е.), замедляя стабилизацию ПСФ.

В подтверждение возможности метода для оценки антиагрегантного эффекта блокатора АДФ-рецепторов на рис. 8 приведены результаты обследования 10 здоровых добровольцев (исходно и через 2 часа после приема 150 мг клопидогрела), где, в ответ на терапию, продемонстрирован тренд значимого прироста t_1 .

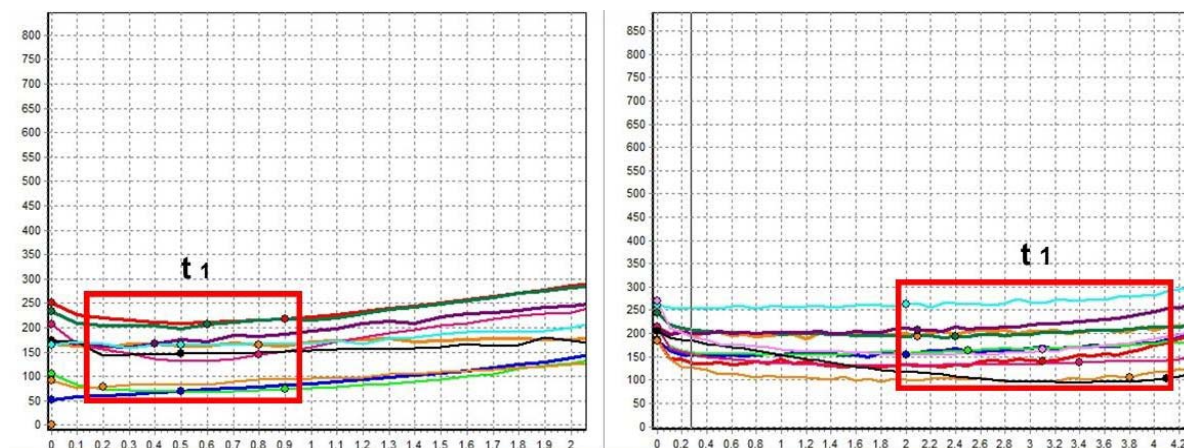


Рис. 8. Масштабированные программой «ИКС ГЕМО-3» участки НПТЭГ, записанные у 10 здоровых добровольцев до (слева) и через 2 часа (справа) после приема 150 мг клопидогрела

Представленные результаты демонстрируют возможность использования изменения характеристик начального этапа НПТЭГ (t_1 и ИКК) в оперативной оценке фармакодинамики таких антиагрегантов, как кардиомагнил и клопидогрел.

Выявленная и оцениваемая методом НПТЭГ структурная и хронометрическая гипокоагуляция в ответ на прием антиагрегантов вполне ожидаема и может быть отнесена в ранг плейотропных эффектов препаратов данной группы, поскольку их специфическое действие несомненно сказывается на интенсивности наработки должного пула тромбина – ключевого энзима процесса свертывания.

Следующий раздел посвящен демонстрации возможности НПТЭГ в мониторинге фармакодинамики антикоагулянтов. На рис. 9 приведен пример изменения характеристик ГП здорового добровольца после внутривенного введения гепарината натрия в дозировке 5000 ED. Максимальный антикоагулянтный эффект препарата регистрируется на 10-й минуте (снижение КТА с 54,9 о.е. до 10,3 о.е.). При этом

имеет место повышение ССК (прирост t_1 с 1,25 мин до 1,8 мин). ТЖ не регистрируется в течение всего периода исследования (18 мин.). Антикоагулянтный эффект, несколько снижаясь, сохраняется до 180 минуты. На 240 минуте уже регистрируется хронометрическая гиперкоагуляция (снижение t_2 до 2,4 мин от исходной 2,8 мин, снижение t_3 до 3,2 мин от исходной 4,6 мин), структурно достигая исходного уровня (ИКД 70 о.е., при исходном значении в 63,8 о.е.). Активность процесса латеральной сборки фибрина остается несколько сниженной (ИПС 18,8 о.е., при исходном в 21,2 о.е.). На этом фоне имеет место компенсаторное усиление противосвертывающей активности крови (КСПА 3,7 о.е., при исходной – 3,0 о.е.).

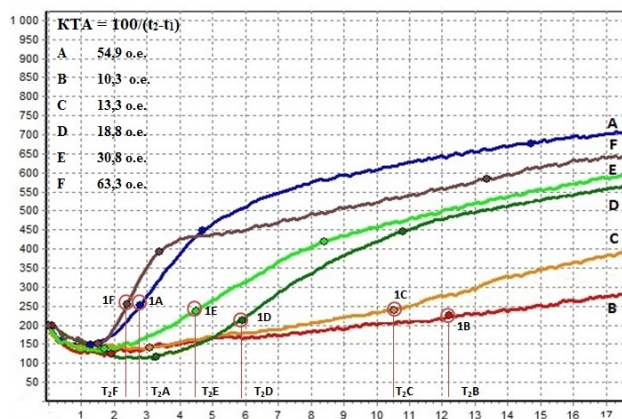


Рис. 9. НПТЭГ, полученные у здорового добровольца: А – исходная, В – через 10 мин, С – через 30 мин, D – через 120 мин, E – через 180 мин и F – через 240 мин после введения 5000 ED гепарината натрия. $T_2(A-F)$ – время достижения амплитуды НПТЭГ в 100 о.е.

Идентичное исследование, выполненное с участием 10 условно здоровых добровольцев (рис. 10) демонстрирует сравнимую реакцию ГП на максимуме действия лекарственного средства. При этом оценка интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза проводится путем сравнения t_1 , t_2 и КТА – универсального критерия данного этапа гемокоагуляции.

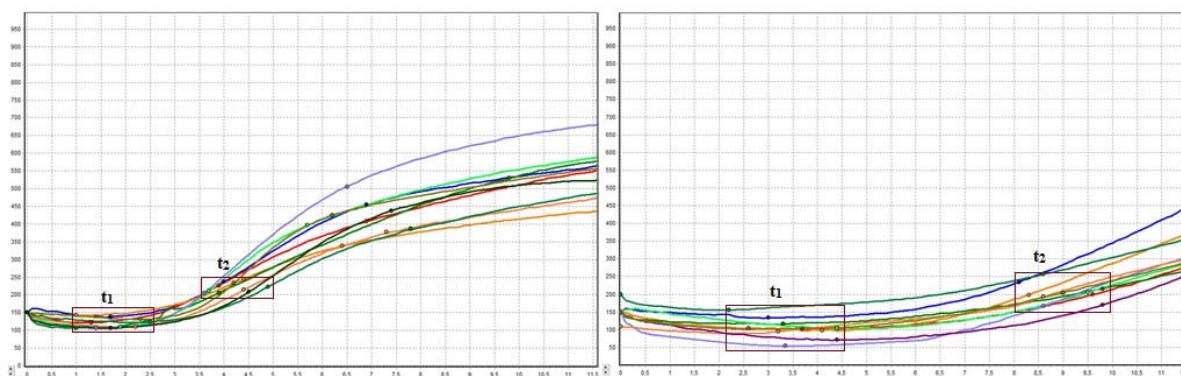


Рис.10. Масштабированные программой «ИКС ГЕМО-3» участки НПТЭГ (0-11,5 мин), записанные у 10 здоровых добровольцев до (слева) и через 10 минут (справа) после введения 5000 ED гепарината натрия

В ответ на введение 0,4 мл (40 мг) клексана (рис.11), изменение ГП характеризуется развитием структурной (снижение МА) и хронометрической (увеличение t_3) гипокоагуляции. Максимальный антикоагулянтный эффект наблюдается в промежутке между 3-м и 6-м часами после введения препарата (снижение КТА с 66,6 о.е. до 25,31 о.е. и до 12,98 соответственно). Также за этот период регистрируется максимальное снижение активности протеолитического этапа фибриногенеза (снижение исходного уровня ИКД от 55,17 о.е. до 16,14 о.е. на 3-м часу и 17,41 на 6-м часу соответственно), следствием которого является увеличение ВСК (увеличение ТЖ с 6 мин до 17 мин на 6-м часу исследования). Антикоагулянтное действие препарата прогрессивно снижается и к 24 часу наблюдения ГП практически не отличается от исходного. Необходимо отметить, что выраженные проявления гипокоагуляционного действия клексана в диапазоне 3-6 часов присутствуют в 100% случаев, а вот с 6 до 24 часов этот эффект препарата регистрируется не всегда. Крайне важным является оценка ГП на протеолитическом этапе фибриноге-

неза (инициация, амплификация/пропагация), т.к. в подавляющем большинстве наблюдений ТЖ, регистрируемая с 12 часа после введения препарата практически возвращается к исходному уровню, при сохранении общего гипокоагуляционного тренда ГП («сдвиг вправо и вниз»). Подобные изменения регистрируют и для таких показателей как: КТА и ИКД.

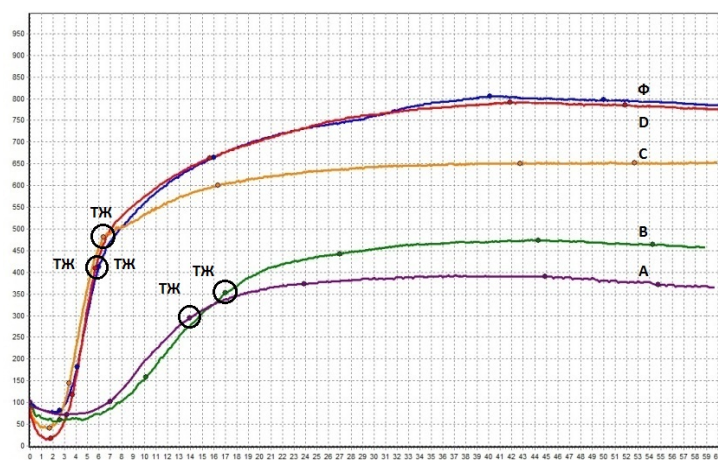


Рис.11. Динамика ГП условно-здорового добровольца после п/к введения 0,4 мл клексана (эноксапарин).
Ф – фоневая НПТЭГ до введения препарата; А – НПТЭГ через 3 часа; В – через 6 часов;
С – через 12 часов; D – через 24 часа после введения препарата.

Заключение. Актуальность поиска единого алгоритма оценки и мониторинга системы регуляции агрегатного состояния крови продиктована высокой распространенностью патологических состояний, чреватых развитием тромбо-геморрагических осложнений, профилактика и лечение которых предполагает назначение лекарственных средств. В этом аспекте не менее значима проблема мониторинга эффективности противотромботической терапии, подбора доз и дискретности назначения.

Приведенные примеры практического использования стандартизированной, валидированной технологии мониторинга ГП с возможностью оценки изменений/нарушений всех этапов фибриногенеза (инициации/амплификации, пропагации, латеральной сборки и т.д.) позволяют отнести НПТЭГ к методу выбора определения функциональной состоятельности системы РАСК и контроля эффективности противотромботической терапии.

Литература

1. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. А. с. 1110444 СССР, МКИЗ А61 В10/00; G01 N 33/48. Способ оценки тромбоопасности (СССР). № 3554054/28–13; заявл. 23.12.82; опубл. 30.08.84, Бюл. № 32. С. 248–249.
2. Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А., Гончарова А. В. Технологии point of care в клинике неотложных состояний // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. №7. С. 5–10.
3. Ластовецкий А.Г., Леонов Н.В. Математическое моделирование при разработке стратегий профилактики болезней системы // Российская академия медицинских наук Бюллетень Национального Научно-исследовательского института общественного здоровья. Научно-практический журнал. 2006. В. 4. С. 115–118.
4. Низкочастотная пьезотробоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Методическое руководство. Томск, 2013.
5. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. О.К. Гаврилова. М.: Медицина, 1981. 288 с.;
6. Соловьев М.А., Тютрин И.И., Удут В.В., Клименкова В.Ф. Опыт диагностики и мониторинга критических нарушений гемостаза // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. №04. С. 55–60.
7. Тютрин И. И., Клименкова В. Ф., Удут В. В. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77, № 2. С. 21–25;
8. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies / Evans P.A. [et al.]/ Medical Engineering and Physics. 2008. V. 30, № 6. P. 671–679.
9. Price C.P. Point of care testing // BMJ. 2001. № 322. P. 1285.
10. Solovyev M.A., Tutrin I.I., Udut V.V., Borodulina E.V., Turenko A.V. Global Tests Evaluating the Functional Condition of Hemostasis // Clin Exp Pharmacol. 2015. №5. P. 178. Doi:10.4172/2161-1459.1000178.

11. Global Tests in Evaluation of the Function of Pro and Anticoagulant Systems: Present and Future / Udut V.V. [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. №159. P. 205–208.

References

1. Tyutrin II, Udut VV, Shpisman MN. A. s. 1110444 SSSR, MKIZ A61 B10/00; G01 N 33/48. Sposob otsenki tromboopasnosti [Method traumatic assessment] (SSSR). № 3554054/28–13; zayavl. 23.12.82; opubl. 30.08.84, Byul. № 32. S. 248–249. Russian.
2. Dement'eva II, Morozov YA, Charnaya MA, Goncharova AV. Tekhnologii point of care v klinike neotlozhnykh sostoyaniy [point of care technologies at the clinic emergency conditions]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013;7:5-10. Russian.
3. Lastovetskiy AG, Leonov NV. Matematicheskoe modelirovanie pri razrabotke strategiy profilaktiki bolezney sistemy [Mathematical modeling in the development of the system of prevention of disease strategies]. Rossiyskaya akademiya meditsinskikh nauk Byulleten' Natsional'nogo Nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya. Nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2006;4:115-8. Russian.
4. Nizkochastotnaya p'ezotroboelastografiya v diagnostike gemostaziologicheskikh rasstroystv: Metodicheskoe rukovodstvo [Low-frequency pezoelastography in the diagnosis of hemostatic disorders]. Tomsk; 2013. Russian.
5. Problemy i gipotezy v uchenii o svertyvanii krovi [Problems and hypotheses in the study of blood coagulation]. Pod red. Gavrilova OK. Moscow: Meditsina; 1981. Russian.
6. Solov'ev MA, Tyutrin II, Udut VV, Klimenkova VF. Opyt diagnostiki i monitoringa kriticheskikh narusheniy gemostaza [Experience in the diagnosis and monitoring of critical disorders of hemostasis]. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2013;4:55-60. Russian.
7. Tyutrin II, Klimenkova VF, Udut VV. Novaya tekhnologiya otsenki farmakodinamiki antiagregantov [New technology assessment pharmacodynamics of antiplatelet agents]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2014;77(2):21-5; Russian.
8. Evans PA, et al. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies. Medical Engineering and Physics. 2008;30(6):671-9.
9. Price CP. Point of care testing. BMJ. 2001;322:1285.
10. Solovyev MA, Tyutrin II, Udut VV, Borodulina EV, Turenko AV. Global Tests Evaluating the Functional Condition of Hemostasis. Clin Exp Pharmacol. 2015;5:178. DOI:10.4172/2161-1459.1000178.
11. Udut VV, et al. Global Tests in Evaluation of the Function of Pro and Anticoagulant Systems: Present and Future. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;159:205-8.

Библиографическая ссылка:

Удут В.В., Тютрин И.И., Котловская Л.Ю., Соловьев М.А., Жуков Е.Л., Ластовецкий А.Г., Бородулина Е.В., Котловский М.Ю. Технология низкочастотной пьезотромбоэластографии в оценке гемостатического потенциала // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-6.pdf> (дата обращения: 21.10.2016). DOI: 10.12737/22220.

**РЕЗУЛЬТАТ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО РАСПАДАЮЩЕЙСЯ ОПУХОЛЕВОЙ ЯЗВОЙ.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Е.А. МАСЛЮКОВА, Н.Д. ОЛТАРЖЕВСКАЯ, М.А. КОРОВИНА, Е.М. ОБУХОВ, О.В. КОРЫТОВ,
А.В. БОНДАРЕНКО, С.В. ОДИНЦОВА

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» (ФГБУ РНЦ РХТ),
Ленинградская ул., 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Россия*

Аннотация. Представлен опыт консервативного лечения пациенток с неоперабельным раком молочной железы, осложненного распадающейся опухолевой язвой, у которых проведение хирургического лечения невозможно.

Проводилась радикальная лучевая терапия в сочетании с местным использованием гидрогелевых повязок на основе альгината натрия с цитостатическими, противовоспалительными, гемостатическими препаратами и системной химио- и гормонотерапией на фоне продолженной симптоматической (антибактериальной, дезинтоксикационной) терапии.

Комбинированное лечение привело к уменьшению размеров первичной опухоли, метастатически измененных подмышечных, надключичных лимфоузлов, полной эпителизации язвы, исчезновению симптомов интоксикации. Описанный метод обладает хорошей переносимостью, все наблюдавшиеся явления были легкими или средней степени тяжести. Лечение прошло без осложнений 3–4 степени. Пациентка отмечает положительные изменения самочувствия и качества жизни. Использование данного метода лечения позволило не только стабилизировать заболевание, но и улучшить качество жизни пациента.

Ключевые слова: опухолевая язва, рак молочной железы, лучевая терапия, салфетки гидрогелевые на основе альгината натрия.

**THE EFFECT OF THE CONSERVATIVE TREATMENT OF THE INOPERABLE BREAST CANCER
COMPLICATED BY THE DECAYING TUMOR ULCER**

E.A. MASLYUKOVA, N.D. OLTARZHEVSKAYA, M.A. KOROVINA, E.M. OBUHOV, O.V. KORYTOV,
A.V. BONDARENKO, S.V. ODINTSOVA

*Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health care of Russia,
Leningrad st., 70, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia*

Abstract. The article presents the results of the experience of conservative treatment of patients with inoperable breast cancer complicated ulcer disintegrating tumor. The surgical treatment is impossible in these patients. The radical radiotherapy in combination with local use of hydrogel dressings on the basis of sodium alginate with cytostatic, anti-inflammatory, hemostatic drugs and systemic chemo- and hormonal therapy on the background of continued symptomatic (antibacterial, detoxification) therapy was carried out. There were the following results of the combined treatment: a decrease in primary tumor size, axillary metastases changes and supraclavicular lymph node, complete ulcer epithelization, disappearance of symptoms of intoxication. The described method is well tolerated. All observed effects were mild or moderate in severity. Treatment was without complications 3-4 degrees. The patient notes positive changes in health and quality of life. The use of this method of treatment has allowed not only to stabilize the disease and to improve the patient's quality of life.

Key words: tumor ulcer, breast cancer, radiotherapy, hydrogel tissues on the basis of sodium alginate.

В настоящее время *рак молочной железы* (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин [2]. У большинства пациенток в России злокачественный процесс диагностируется в местно-распространенной стадии [1-3]. Местно-распространенным РМЖ считают при наличии одного из следующих признаков: распространение опухоли на кожу *молочной железы* (МЖ) или подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах над- и подключичных; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; опухоль большого размера в маленькой молочной железе. Под такое определение местно-распространенного РМЖ подпадает рак III A, B, C и, частично, II B стадий по последней классификации TNM [3].

Местно-распространенный, метастатический или рецидивирующий РМЖ может осложниться опухолевой язвой (в англоязычной литературе обозначается термином *fungating*). Опухолевая язва про-

является изъязвлением кожи, что является следствием прямого распространения первичной опухоли или трофических изменений над быстро растущими внутрикожными или подкожными метастазами. Появление данного симптома сопровождается болью, функциональными нарушениями, некрозом тканей, что в свою очередь приводит к неизбежному инфицированию. Инфицированная язва представляет собой массивный объем некротизированных масс, с обильными зловонными экссудативными выделениями и кровотечениями. Изъязвление значительно утяжеляет клиническое течение заболевания и качество жизни пациенток в связи с тем, что у них развивается интоксикация, анемия, неприятный, чаще зловонный неконтролируемый запах, необходимость многократных перевязок в течение суток [4].

Интоксикация развивается вследствие реабсорбции продуктов распада белка, которая сопровождается слабостью, сонливостью, заторможенностью, потерей аппетита, в биохимическом анализе крови отмечается повышение креатинина, трансаминаз, ЛДГ, С-реактивного белка. При длительных кровотечениях, которые принимают характер хронических, развивается анемия, степень тяжести которой будет зависеть от выраженности кровопотери. У таких пациенток в связи с анемией наблюдается бледность кожных покровов и видимых слизистых, слабость, головокружение, в клиническом анализе крови лейкоцитоз (со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, повышение СОЭ, цветового показателя крови. Все это приводит к физическому страданию, которое сопровождается социальной изоляцией больной и тяжёлыми психологическими переживаниями. Клиническая картина при этом может развиваться годами, принося невероятные страдания пациентам. Частота появления этого симптома колеблется в широких пределах и, по разным статистическим данным, изъязвление опухолевых узлов развивается у 18,6-50% больных [1].

Основным способом лечения опухолевых язв, является междисциплинарный подход с использованием хирургии, химиотерапии, гормональной терапии и лучевой терапии. Хирургический метод носит паллиативный или санитарный характер, в его основе лежит экстирпация опухоли с пластикой кожи [4]. Преимуществом лучевой терапии является неинвазивное воздействие на опухоль, в отдельных случаях, лучевая терапия эффективно снижает кровотечение из опухолевых язв [5].

Необходимо иметь в виду и симптоматическое лечение пациентов, целью которого является облегчение клинических проявления опухолевого процесса. Всё это позволяет избежать социальной изоляции пациенток, особенно в тех случаях, когда с помощью основного лечения удаётся добиться только стабилизации процесса [1]. Симптоматическое лечение опухолевых изъязвлений предполагает ликвидацию воспаления, кровотечения, неприятного запаха, снижение интоксикации.

В случае выраженной интоксикации с лихорадкой, обильным гнойным отделяемым из язвы, выраженной гиперемией окружающих тканей и болевым синдромом лечение начинают с антибактериальной и детоксикационной терапии [3]. Наряду с этим необходимо проведение системной химиотерапии для предотвращения рецидива.

Описание случая. Пациентка С., 75 лет. Самостоятельно пропальпировала образование в правой МЖ, но к врачам не обращалась. Спустя шесть лет пациентка обратила внимание на видоизменённую правую МЖ: втянутый сосок, незначительное увеличение МЖ и её деформацию. В поликлинике по месту жительства была выполнена маммография, по результатам которой было выявлено инфильтративное узловое образование правой МЖ. Затем выполнено УЗИ МЖ, выявлен инфильтративный узел 52×35 мм, с подрастанием к ретромаммарному пространству, втяжение соска, утолщение кожи. С результатами маммографии и сонографии консультирована маммологом, установлен диагноз РМЖ *cT4bN2Mx*. Пациентке была рекомендована трепан-биопсия для патоморфологического исследования опухоли и проведения иммуногистохимического исследования. Однако пациентка решила отказаться от дальнейшей медицинской помощи.

Спустя 16 мес. пациентка вновь обратилась в поликлинику ФГБУ РНЦ РХТ. При осмотре жалобы на общую слабость, зловонный запах, кровоточивость из раны. Объективно пациентка была заторможена, отмечалась бледность кожных покровов.

При локальном осмотре установлено: правая молочная железа значительно деформирована, уменьшена в объёме. Вся поверхность опухоли бугристая, изъязвлена, контактно кровоточива, по краям опухоли кожа гиперемирована. В правой подмышечной области пальпировался плотный, болезненный конгломерат лимфатических узлов спаянный с кожей, неподвижный до 4-5 см в диаметре. В левой подмышечной области округлое образование до 2-3 см в диаметре, безболезненное, подвижное.

Пациентке была рекомендована трепан-биопсия из опухолевого образования, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, скintiграфия костей скелета, клинический и биохимический анализы крови.

В начале амбулаторного лечения пациентке было рекомендовано использование нано-геля на основе альгината натрия с 5-фторурацилом по 20-30 г геля 1 раз в день 1 мес. в качестве местного цитостатического, противовоспалительного, гемостатического средства.

При повторном обращении в ФГБУ РНЦ РХТ установлено следующее. Гистологическое заключение – инфильтрирующий неспецифицированный (протоковый) РМЖ. Степень злокачественности по

Elston & Ellis умеренная – 7 (3+2+2). Онкобелок *HER2* – отрицательный. Рецепторы эстрогенов – 8 баллов. Рецепторы прогестеронов – отрицательные. *Ki 67* – 70%. По данным МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости в правой МЖ определяется опухоль с бугристыми контурами, размерами 98×43×65 мм, инфильтративно распространяющаяся на всю железу, кожу, клетчатку и грудные мышцы. Аналогичная по структуре опухоль выявляется в правой подмышечной области, размерами 40×40×36 мм, на периферии которой определяются множественные лимфоузлы, диаметром до 12 мм. Лимфаденопатия узлов средостения, шеи и подмышечных групп. Кроме того диагностирован остеолитический метастаз тела *L4* позвонка, осложненный патологическим переломом. Изменения в паренхиме легких и на плевре, вероятно, вторичной природы, возможно, некоторые из них (учитывая их форму) являются проявлением ХОБЛ, целесообразно динамическое наблюдение. При полипозиционной сцинтиграфии скелета в режиме «*Whole body*» определяются очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции поясничного отдела позвоночника (*L 3-4* до 120%) правого подвздошно-крестцового сочленения 40%) и 7 ребра справа паравертебрально (50%). В качестве системного лечения назначен прием тамоксифена 20 мг в сутки.

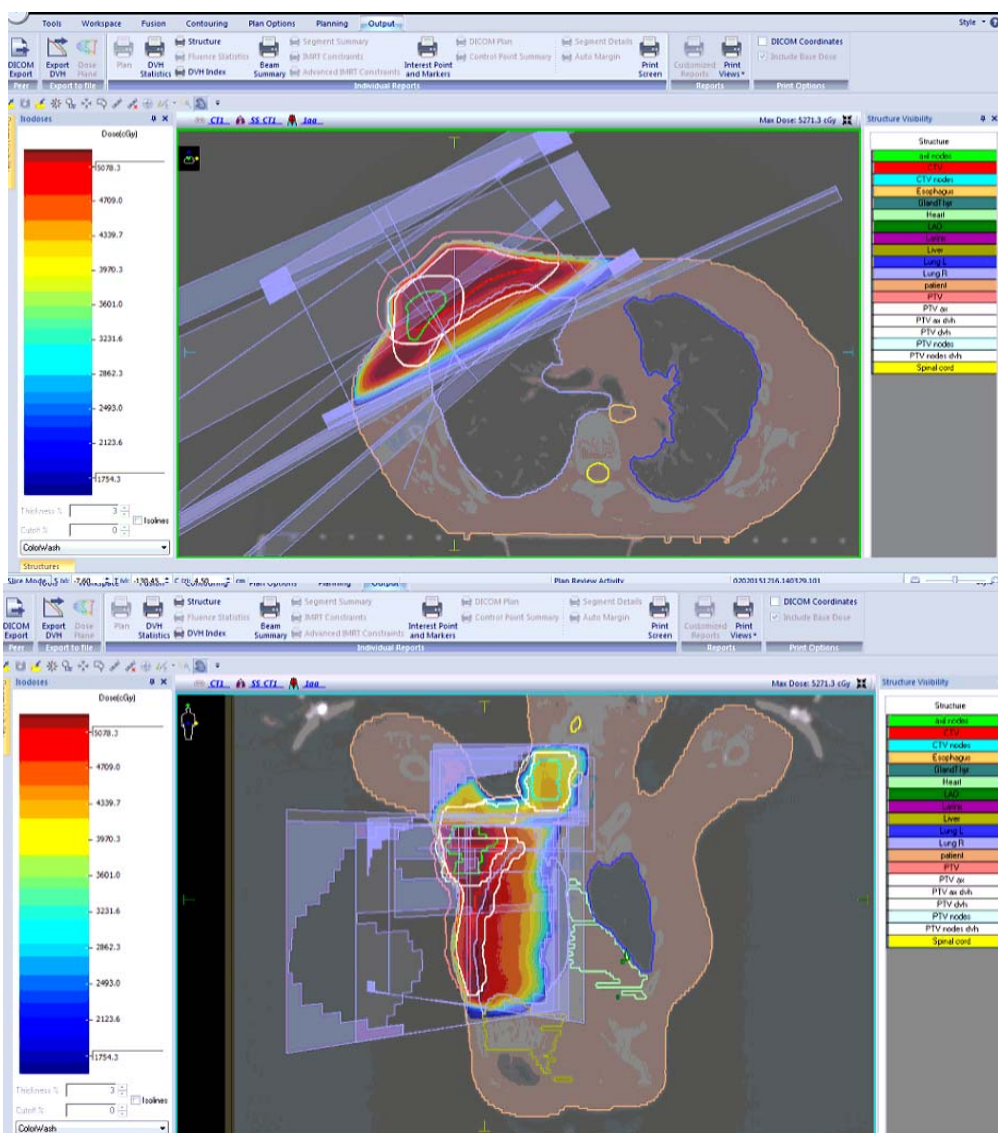


Рис.1. 3D конформная лучевая терапия

В плановом порядке пациентка поступила во второе радиологическое отделение ФГБУ РНЦ РХТ. При поступлении был выполнен бактериологический посев из отделяемого опухолевой язвы с определением чувствительности к антибиотикам. С первого дня госпитализации ежедневно осуществлялись перевязки с использованием нано-геля на основе альгината натрия. С антибактериальной целью наносился гель с диоксидином, с гемостатической целью использовали гель с ϵ – аминокaproновой кислотой. Поверхность опухоли закрывалась опытным образцом тканевой салфетки пропитанной битулином. Прием

тамоксифена был продолжен. По данным бактериологического исследования, обнаружены *Enterococcus faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, определена их чувствительность к антибиотикам. Проводилась антибактериальная терапия цифраном по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней. Начата лучевая терапия, которая проводилась 5 раз в неделю на аппарате *Elekta Precise*, на область правой молочной железы ежедневная фракция 3,0 Гр, 16 фракций, СОДф 48 Гр (СОДэкв 60 Гр) и дополнительное поле в режиме быстрых электронов (*boost*) 8 Гр. На аксиллярные лимфатические узлы справа РОД 3,0 Гр, 13 фракций, СОДф 39 Гр (СОДэкв 46 Гр), на надключичные лимфоузлы справа с дозой за фракцию 3 Гр, 13 фракций СОД 39 Гр (СОДэкв 46 Гр) (рис. 1).

Перед сеансом лучевой терапии осуществлялись перевязки, ежедневно на область язвы наносили гель с ϵ -аминокапроновой кислотой. К 8-му сеансу лучевой терапии, что соответствовало СОДф 24 Гр, было отмечено уменьшение кровоточивости, неприятного запаха, объема образования. 2/3 поверхности опухоли покрылось фибрином, стала отмечаться эпителизация краёв опухоли. С поверхности опухоли были взяты мазки-отпечатки. Цитологически определён детрит, фибрин, скопление лейкоцитов, опухолевые элементы не обнаружены. С целью уменьшения травматизации поверхности опухоли был смоделирован каркас из термопластика, были применены опытные образцы гидрогелевого материала на основе альгината натрия с модифицированным серебром (3 ммоль), содержащий альгината натрия ($70 \pm 0,7$) мг/г и модифицированное серебро ($15 \pm 1,5$) мг/г (рис. 2).



Рис. 2. а – индивидуальный термопластиковый каркас, б – перевязка с опытными образцами альгинатных гелей

Материал гидрогелевый на основе альгината натрия с модифицированным серебром, обладающий антисептическим и ранозаживляющим действием, использовался за 30 минут до начала лучевой терапии. Кроме того дважды в день проводились перевязки с гидрогелевым материалом на основе альгината натрия с актовегином, димексидом, гидрокортизона ацетатом, мексидолом. К концу лечения при СОДф 48 Гр, что примерно соответствовало четырем неделям лечения, отмечалось уменьшение опухолевого образования с рубцеванием краёв до 1 см (рис. 3).

После окончания лучевой терапии в январе 2016 г пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжить использование гидрогелевого материала на основе альгината натрия с актовегином, димексидом, гидрокортизона ацетатом, мексидолом 2 раза в день на ложе опухоли.

После нормализации показателей крови, консультации терапевта, отсутствия признаков интоксикации пациентке были проведены 4 цикла по схеме *FEC* (эпирубицин 100 мг/м^2 , циклофосфамид 500 мг/м^2 , 5-Фторурацил 500 мг/м^2 , каждые 3 недели), затем проведен курс паллиативной ЛТ на область поясничного позвонка *L4*, доза за фракцию 3 Гр до СОД 30 Гр.

Спустя 4 мес. пациентка продолжает получать тамоксифен, по данным КТ: от июля 2016 г: объем конгломерата опухолевой ткани в области МЖ, включающий в себя кожу (с опухолевой язвой), подлежащие мышцы (в т.ч. межреберные) существенно уменьшился $61 \times 52 \times 34 \text{ мм}$.



Рис. 3. Изменения кожи и опухолевого образования во время проведения лечения.
а – октябрь 2015 г., б – январь 2016 г., в – апрель 2016 г., г – май 2016 г.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на то, что за последние годы в ранней диагностике РМЖ и лечении достигнуты большие успехи, количество больных с местно-распространенной стадией остаётся значительным. Как правило, это пациенты, которые ведут активный образ жизни, а значит особую важность приобретает улучшение ее качества.

Описанный клинический случай свидетельствует о том, что возможно эффективное консервативное лечение пациентов, у которых проведение хирургического лечения невозможно. Мы выбрали конформную лучевую терапию для лечения данной пациентки, поскольку, учитывая распространенность патологического процесса проведение санитарной мастэктомии было невозможным. А комбинированное использование гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с лучевой терапией показало хорошую переносимость, противовоспалительный, кровоостанавливающий, ранозаживляющий эффект.

В описываемом случае комбинированное лечение уменьшило не только размеры опухоли МЖ, подмышечные, надключичные лимфоузлы с метастазами справа но и привело к полной эпителизации раны. Лечение прошло без лучевых реакций 3-4 степени. Пациентка отмечает положительные изменения в самочувствии и качестве жизни.

Выводы. Доказана эффективность комбинированного использования гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с лучевой терапией у пациентки с местно-распространённой формой РМЖ, осложнённой опухолевой язвой. Использование данного метода лечения позволило не только стабилизировать заболевание, но и повысить качество жизни пациента.

Литература

1. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Заболевания молочной железы: монография. Тула, 2011.
2. Моисеенко В.М., Волков О.Н. Симптоматическое лечение: уход за опухолевой язвой // Практическая онкология. 2000. Т.2. С. 54–56.
3. Портной С.М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространенного рака молочной железы и диссеминированного рака молочной железы // Практическая онкология. 2000. Т.2. С. 57–60.
4. Хакимов Г.А. Опыт лечения больных местно-распространенным раком молочной железы // ОЖРС. 2009. Т. 1–2. С. 27–29.

5. Multidimensional Challenge in Palliative Care / Merza T., Kleina C., Uebachb B. [et al.] // Breast Care. 2011. Vol.6. P. 21–24.
6. Wilson V. Assessment and management of fungating wounds: a review // Wound Care. 2005. Vol. March. P. 28–34.

References

1. Guseynov AZ, Istomin DA. Zabolevaniya molochnoy zhelezy: monografiya [Diseases of the breast: a monograph]. Tula; 2011. Russian.
2. Moiseenko VM, Volkov ON. Simptomaticheskoe lechenie: ukhod za opukholevoy yazvoy [Symptomatic treatment: tumor ulcer care]. Prakticheskaya onkologiya. 2000;2:54-6. Russian.
3. Portnoy SM. Rol' khirurgicheskogo metoda v lechenii mestno-rasprostranennogo raka molochnoy zhelezy i disseminirovannogo raka molochnoy zhelezy [The role of the surgical method of treatment of locally advanced breast cancer and metastatic breast cancer]. Prakticheskaya onkologiya. 2000;2:57-60. Russian.
4. Khakimov GA. Opyt lecheniya bol'nykh mestno-rasprostranennym rakom molochnoy zhelezy [Experience in the treatment of patients with locally advanced breast cancer]. OZhRS. 2009;1-2:27-9. Russian.
5. Merza T, Kleina C, Uebachb B, et al. Multidimensional Challenge in Palliative Care. Breast Care. 2011;6:21-4. Russian.
6. Wilson V. Assessment and management of fungating wounds: a review. Wound Care. 2005;March:28-34. Russian.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Олгаржевская Н.Д., Коровина М.А., Обухов Е.М., Корытов О.В., Бондаренко А.В., Одинцова С.В. Результат консервативного лечения неоперабельного рака молочной железы, осложненного распадающейся опухолевой язвой. Клинический случай // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-7.pdf> (дата обращения: 24.10.2016). DOI: 10.12737/22331.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА
В РАЗЛИЧНЫЕ СТАДИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Л.Д. АНДОСОВА, К.Н. КОНТОРЩИКОВА, К.А. ШАХОВА

*ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
пл. Минина и Пожарского, г. Нижний Новгород, д.10/1, 603950, Россия*

Аннотация. Общепринято, что важную роль в генезе развития неопластических изменений шейки матки при папилломавирусной инфекции играет система иммунитета, в первую очередь, локальная защита репродуктивного тракта женщины. В этой связи рассматриваются и обсуждаются иммунологические показатели цервикальной слизи и их роль в манифестации патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска. Было установлено, что цитоморфологические формы цервикальной патологии не отражают патогенетические аспекты формирования локального иммунитета. Формирование иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии в группе плоскоклеточных поражений низкой степени при переходе в интегративную форму. Далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции усиливается и расширяется иммунная супрессия. Установлено, что характер локальных иммунологических нарушений при ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии имеет особенности, обусловленные патогенетическими формами, продуктивной и интегративной стадиями папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: шейка матки, папилломавирусная инфекция, локальный иммунный ответ.

**PATHOGENETIC ASPECTS OF LOCAL IMMUNITY FACTORS IN DIFFERENT STAGES
OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION**

L.D. ANDOSOVA, K.N. KONTORSHIKOVA, K.A. SHAKHOVA

*Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Russian Ministry of Health,
pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 10/1, 603950, Russia*

Abstract. It is generally accepted that an important role in the genesis of cervical neoplastic changes in human papilloma virus infection plays a system of immunity, in the first place, a local protection of the reproductive tract of women. In this regard, the authors reviewed and discussed the immunological parameters of cervical mucus and their role in the manifestation of pathological processes associated with human papilloma viruses of high carcinogenic risk. It was found that the cytomorphological forms of cervical pathology don't reflect the pathogenetic aspects of the formation of local immunity. Formation of immune suppression occurs in the early stages of cervical pathology group squamous lesions low degree at the transition in an integrative form. Furthermore, immune suppression increases and expands in the process of carcinogenesis at the stage of integrative infection. It was found that a character of the local immunological disorders in HPV-associated cervical pathology is particularly due to the pathogenic forms, productive and integrative stages of HPV infection.

Key words: uterine cervix, human papilloma virus infection, local immune response.

В результате проведенных эпидемиологических и клинических исследований установлено, что *вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска* (ВПЧ ВКР) является важнейшим фактором в канцерогенезе шейки матки, однако, механизмы, определяющие характер и течение патологического процесса, обусловленного вирусом, риск развития злокачественной трансформации цервикального эпителия полностью не изучены [3, 4, 8]. Практически все дисплазии содержат вирус ВПЧ либо в виде инфекционных вирионов, либо в виде эписомальной или интегративной ДНК [5]. Ключевым событием в злокачественной трансформации эпителиальных клеток считается интеграция вирусной ДНК в ДНК клетки «хозяина», *формирование интегративной (E7+) стадии папилломавирусной инфекции (ПВИ)* [2]. Несмотря на то, что явление интеграции вирусной ДНК активно изучается, имеющиеся данные не позволяют однозначно оценить его клиническое значение [6]. Согласно существующим наблюдениям, важную роль в генезе развития неопластических изменений шейки матки при ПВИ играет система иммунитета, в первую очередь, локальная защита репродуктивного тракта женщины [1, 7].

Цель исследования – определить уровень цитокинов, интерферонов в цервикальной слизи для оценки роли факторов местного иммунитета в манифестации патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Материалы и методы исследования. Для реализации поставленной цели изучали иммунологические показатели цервикальной слизи у 280 женщин (средний возраст $32 \pm 2,56$ года), у которых предварительно методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) выявили ВПЧ ВКР. Пациентки были разделены на группы по экспрессии протеина *E7* (продуктивная и интегративная формы ПВИ): 1 группа: 20 практически здоровых женщин, с отрицательным результатом ВПЧ-теста ($n=20$); 2 группа: латентная форма ПВИ, категория «ВПЧ-инфицирование», белок *E7* отрицательный результат «ВПЧ+E7-» ($n=40$); 3 группа: латентная форма ПВИ, категория «ВПЧ-инфицирование», белок *E7* положительный результат «ВПЧ+E7+» ($n=40$); 4 группа: низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), белок *E7* отрицательный результат «LSIL E7-» ($n=40$); 5 группа: низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), белок *E7* положительный результат «LSIL E7+» ($n=40$); 6 группа: высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL), белок *E7* отрицательный результат «HSIL E7-» ($n=20$); 7 группа: высокая степень HSIL, белок *E7* положительный результат «HSIL E7+» ($n=40$); 8 группа: рак шейки матки «РШМ E7+» ($n=40$).

Материалом для исследования методом ПЦР-РВ служили образцы эпителия шейки матки, забранные с использованием одноразовых универсальных зондов в транспортную среду торговой марки «Ампли Сенс» для материала из урогенитального тракта женщин. Материал исследовали с использованием анализатора «iQ5» Cycler («Bio-RAD», США) комплекта тест-систем ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. ВПЧ-скрининг осуществлялся с применением набора реагентов для выявления ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58, 59, 60, 70 типов «Ампли Сенс ВПЧ ВКР скрин-EPH». Определение онкобелка *E7* ВПЧ 16 и 18 типов проводилось с применением набора реагентов для иммуноферментного выявления – «E7-ВПЧ-16/18-Диагност» производства ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия. Количественное определение интерферонов и цитокинов проводилось иммуноферментными наборами Bender Med Systems, США. В наборах для измерения уровня цитокинов и интерферонов применялся твердофазный иммуноферментный метод с использованием прибора «Expert», Австрия. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в протоколе № 8 от 23 сентября 2009 года заседания Этического комитета по проведению научных исследований ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России. Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. При сравнительном анализе рядов переменных для случаев множественного сравнения использовали критерий Ньюмена – Кейлса, во всех случаях критическое значение уровня достоверности принималось $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Характер локальных иммунологических нарушений при ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии имеет особенности, обусловленные патогенетическими формами, продуктивной и интегративной стадиями ПВИ. Продуктивная форма (*E7-*), категория «ВПЧ-инфицирование», характеризуется повышением выработки интерферонов альфа и гамма, – на рис. 1 – пик – группы 2, 3, 4; низкими значениями экспрессии ИЛ-10 и ТФР- β на стадиях латентной инфекции (ВПЧ+*E7-*, *E7+*) и эпителиальных поражений низкой степени (*LSIL E7-*) на рис. 2 те же группы (2, 3, 4) – пика нет или «плато».

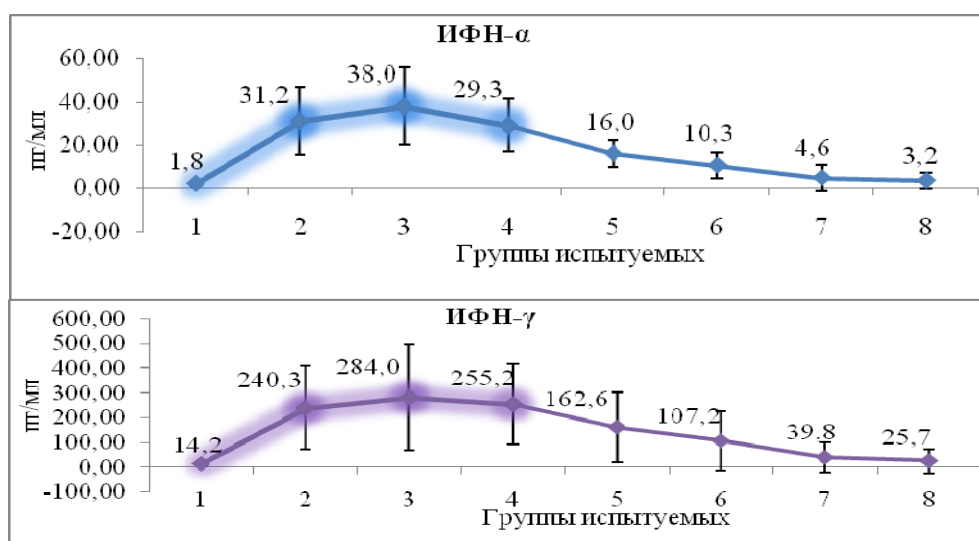


Рис. 1. Показатели интерферонов, «рост пика», в группах женщин в различные стадии ПВИ. 1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+E7-»; 3 – «ВПЧ+E7+»; 4 – «LSIL E7-»; 5 – «LSIL E7+»; 6 – «HSIL E7-»; 7 – «HSIL E7+»; 8 – «РШМ E7+»

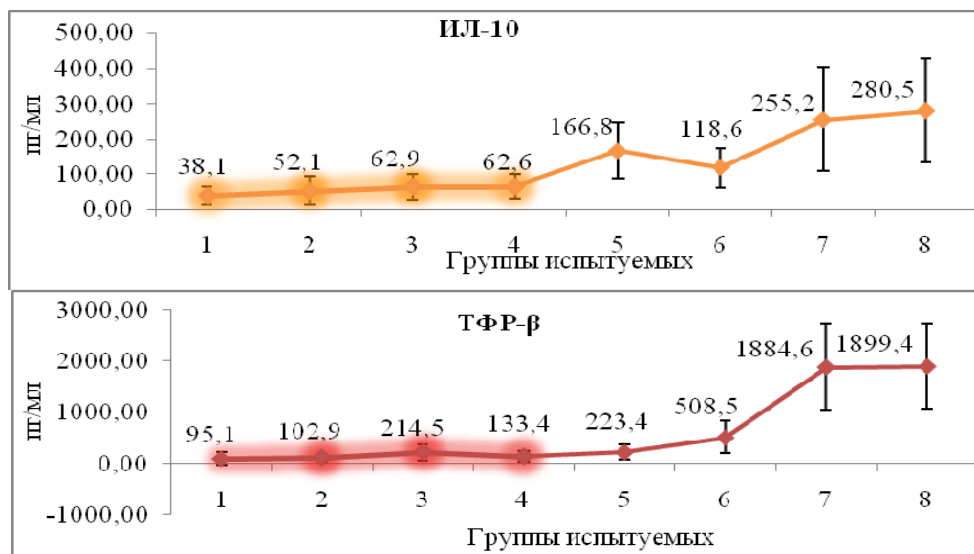


Рис. 2. Показатели цитокинов, «плато», в группах женщин в различные стадии ПВИ.
 1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+E7-»; 3 – «ВПЧ+E7+»;
 4 – «LSIL E7-»; 5 – «LSIL E7+»; 6 – «HSIL E7-»; 7 – «HSIL E7+»; 8 – «РШМ E7+»

Интегративная форма (E7+), категория «тяжелые интраэпителиальные поражения» обнаруживает снижение концентрации интерферонов альфа и гамма-группы 5, 6, 7, 8 – вектор пика вниз (рис. 3); а также локальную иммуносупрессию, выражающуюся повышением значений ИЛ-10 на стадиях эпителиальных поражений низкой и высокой степени E7+ (LSIL E7+), (HSIL E7+) и на стадии рак шейки матки (РШМ E7+) – рост пика 5, 7, 8 группы и ТФР-β на стадиях эпителиальных поражений высокой степени «HSIL E7-», «HSIL E7+», РШМ E7+) – рост пика 6, 7, 8 группы (рис. 4).

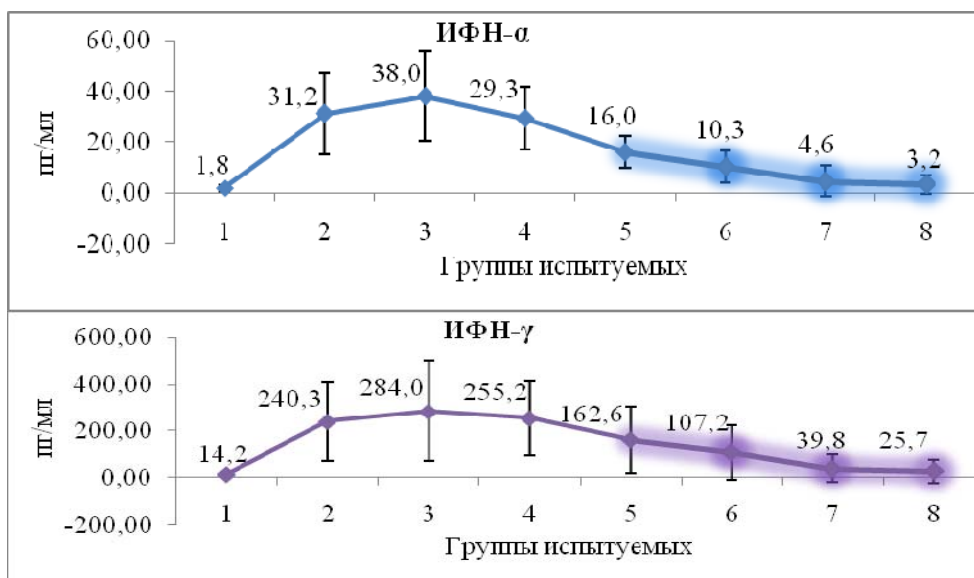


Рис. 3. Показатели интерферонов, «вектор пика вниз», в группах женщин в различные стадии ПВИ.
 Примечание: 1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+E7-»; 3 – «ВПЧ+E7+»; 4 – «LSIL E7-»; 5 – «LSIL E7+»; 6 – «HSIL E7-»; 7 – «HSIL E7+»; 8 – «РШМ E7+»

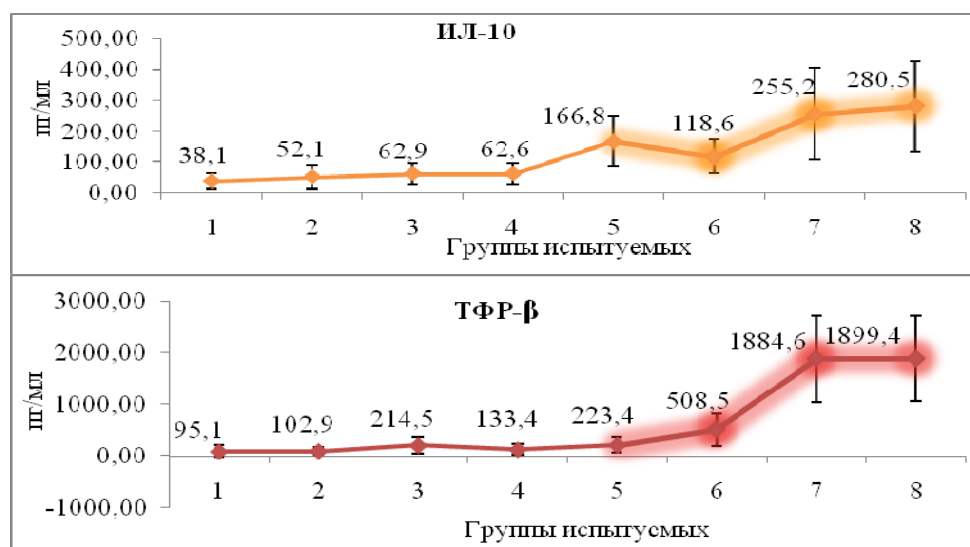


Рис. 4. Показатели цитокинов, «рост пика», в группах женщин в различные стадии ПВИ.

Примечание: 1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+E7-»; 3 – «ВПЧ+E7+»; 4 – «LSIL E7-»; 5 – «LSIL E7+»; 6 – «HSIL E7-»; 7 – «HSIL E7+»; 8 – «РШМ E7+»

Повышение экспрессии ИЛ-10 начинается уже на стадии эпителиальных поражений низкой степени – «LSIL E7+», при интегративной форме ПВИ – 5 группа – 1 пик, рисунок 4 продолжение, и прогрессивно увеличивается в течение всего периода, способствуя формированию локальной иммуносупрессии, а именно – это повышение ТФР-β в группах тяжелых поражений «HSIL E7-» – 1 пик, «HSIL E7+» 2 – пик, 6, 7 группы, рис. 4 продолжение. Гиперэкспрессия ИЛ-10 в группах «LSIL E7+», «HSIL E7-», «HSIL E7+», ТФР-β в группах «HSIL E7-», «HSIL E7+» может служить одним из признаков неблагоприятного развития цервикальной патологии. Увеличение экспрессии ИЛ-10, ТФР-β в группе «HSIL E7-» позволяет предположить, что ИЛ-10 и ТФР-β не только присутствуют в большом количестве на начальной стадии возможной опухолевой прогрессии «HSIL E7-», но и служат в качестве основного механизма уклонения трансформированных клеток от иммунной атаки [9, 10].

Таким образом, формирование локальной иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии – в группе *плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени* (LSIL) при переходе в интегративную форму т.е. – диагноз LSIL, E7+ и на этой стадии появляются маркеры иммуносупрессии, а именно – повышение содержания ИЛ10, на рис. 4 рост пика – 5 группа, далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции (E7+) – 5 группа, прогрессирует иммунная супрессия – в виде повышения содержания ТФР-β – рост пика 5, 6, 7 группы.

Можно предположить, что локальное накопление *T-reg* ассоциируемых, супрессирующих цитокинов ИЛ-10, ТФР-β начинается на стадии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени с интегративной формой ПВИ (LSIL E7+) и прогрессивно увеличивается в течение всего периода болезни на стадиях эпителиальных поражений высокой степени (HSIL E7-, HSIL E7+). Следовательно, формирование локальной иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии в группе LSIL при переходе в интегративную форму. Далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции (E7+) усиливается и расширяется иммунная супрессия, которая способствует опухолевой прогрессии. Полученные результаты указывают на дезорганизацию иммунной системы в локальном выражении, что в совокупности с возможными мультиинфицированием ВПЧ ВКР, высокой вирусной нагрузкой, дисбиотическими нарушениями вагинального биотопа поддерживает хроническую персистенцию ВПЧ-инфекции и увеличивает вероятность неопластической трансформации цервикального эпителия.

Выводы. Цитоморфологические формы цервикальной патологии не отражают патогенетические аспекты формирования иммунитета при папилломавирусной инфекции. Для оценки характера патологического процесса в шейке матки с определением аспектов местного иммунитета необходимо установить форму инфекции, продуктивная или интегративная, что позволит улучшить прогноз ВПЧ-обусловленного заболевания.

Литература

1. Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: скрининг (обзор литературы) // Научно-практический медицинский журнал Доктор.Ру. 2009. № 6(50). С. 14–15.
2. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. М., 2011. С. 1–20.

3. Клиническая онкогинекология / перевод с англ. под ред. Новиковой Е.Г. М.: Рид Элсивер, 2011. Т.1. С. 22–73.
4. Папилломавирусная инфекция / под ред. Говоруна В.М. М.: НПФ Литех, 2009. С. 43–45.
5. Питер Л. Стерн, Китченера Генри С. Вакцины для профилактики рака шейки матки / перевод с англ. под ред. акад. РАМН Сухих Г.Т., Прилепской В.Н. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 49–58.
6. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Новые технологии профилактики рака шейки матки. В кн.: Патология шейки матки и генитальной инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 8–14.
7. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция. СПб.: Диалект, 2008. С. 12–26.
8. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 116–139.
9. 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 (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI 10.12737/5025.
10. 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.

References

1. Bebneva TN, Prilepskaya VN. Profilaktika raka sheyki matki: skrining (obzor literatury) [Preventing Cervical Cancer: Screening (review)]. Nauchno-prakticheskiy meditsinskiy zhurnal Doktor.Ru. 2009;6:14-5. Russian.
2. Kiselev VI, Muzyzhnek EL. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya displazii sheyki matki: novye znaniya – novye vozmozhnosti [Molecular mechanisms of developing cervical dysplasia: new knowledge - new opportunities.]. Moscow; 2011. Russian.
3. Klinicheskaya onkoginekologiya [Clinical cancers]. perevod s angl. pod red. Novikovoy EG. Moscow: Rid Elsvier; 2011;1:22-73. Russian.
4. Papillomavirusnaya infektsiya [HPV infection]. Pod red. Govoruna VM. Moscow: NPF Litekh; 2009. Russian.
5. Piter L. Stern, Kitchenera Genri S. Vaksiny dlya profilaktiki raka sheyki matki [Vaccines for prevention of cervical cancer]. Perevod s angl. pod red. akad. RAMN Sukhikh GT, Prilepskoy VN. Moscow: MEDpress-inform; 2009. Russian.
6. Prilepskaya VN, Rogovskaya SI. Noveye tekhnologii profilaktiki raka sheyki matki [New prevention technologies for cervical cancer. Proc. : Cervical Pathology and genital infections]. V kn.: Patologiya sheyki matki i genital'noy infektsii. Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian.
7. Semenov DM, Zan'ko SN, Dmitrachenko TI. Papillomavirusnaya infektsiya [HPV infection]. Sankt-Peterburg: Dialekt; 2008. Russian.
8. Sukhikh GT, Prilepskaya VN. Profilaktika raka sheyki matki [Prevention of cervical cancer]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. Russian.
9. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalentsentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Cytokine production by whole blood cells convalescents CAP under the influence of low-intensity microwave radiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>. DOI 10.12737/5025.
10. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funktsional'noe sostoyanie kletok tsel'noy krovi pri vnebol'nichnoy pnevmonii i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem [Functional state of whole blood cells with community-acquired pneumonia and microwave radiation correction]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10:737-41. Russian.

Библиографическая ссылка:

Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Патогенетические аспекты факторов местного иммунитета в различные стадии папилломавирусной инфекции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-8.pdf> (дата обращения: 25.10.2016). DOI: 10.12737/22636.

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ
КИСЛОТОЙ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ КАРБОФОСОМ**

Д.В. СРУБИЛИН*, Д.А. ЕНИКЕЕВ*, В.А. МЫШКИН**, Г.Р. АКБЕРДИНА*, А.М. ПОГОРЕЛОВ*

**Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, 3, Уфа, 450000, Россия,
e-mail: rectorat@bashgmu.ru*

***Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека Роспотребнадзора, ул. С. Кувykiна, 94,
Уфа, 450106, Россия, e-mail: fbun@uniimtech.ru*

Аннотация. Цель работы состояла в исследовании влияния низкоинтенсивного лазерного излучения и комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом, применяемых отдельно и комбинированно, на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, содержание ферментов окислительного метаболизма, выраженность цитолитического синдрома в печени крыс при хронической интоксикации карбофосом. Эксперименты проведены на крысах-самцах, у которых моделировали хроническую интоксикацию путем внутрижелудочного введения карбофоса в дозе 0,05 LD₅₀ в течение 60 суток. Использовали импульсное низкоинтенсивное лазерное излучение аппаратом АЛТ «Матрикс» на область проекции печени и хвостовой вены. Комплексное соединение ЯК с 5-окси-6-метилурацилом уменьшает образование супероксидного анион-радикала, обладает противогипоксической активностью. При хронической интоксикации карбофосом в печени крыс снижалось содержание сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, АТФ-азы, а также активность супероксиддисмутазы, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, содержание восстановленного глутатиона, накапливались диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и основания Шиффа. Подавление биоэнергетических процессов, также как и снижение активности антиоксидантных ферментов в печени, предшествовало накоплению вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, которые способствовали повреждению биологических мембран гепатоцитов и развитию синдрома цитолиза. Уровень уроканиназы в сыворотке крови к 60 суткам введения карбофоса увеличивался в 9,42 раз. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения и комплексного соединения янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом при хронической интоксикации карбофосом оказывало гепатопротекторное действие, нормализуя нарушенное прооксидантно-антиоксидантное равновесие, улучшая окислительно-энергетический потенциал гепатоцитов и стабилизируя биологические мембраны. При применении комбинированной терапии, лечебный эффект отмечался раньше и в большей степени, чем их отдельное применение, что в целом способствовало поддержанию функциональной устойчивости гепатоцитов и повышало их адаптационные возможности при хронической интоксикации карбофосом.

Ключевые слова: карбофос, перекисное окисление липидов, лазерное излучение, янтарная кислота, крысы.

**EFFECTS OF COMPLEX COMPOUND OF 5-OXY-6-METHYLURACIL WITH SUCCINIC ACID
AND LOW INTENSIVE LASER RADIATION ON THE HEPATOCYTE FUNCTIONAL STATE IN
CHRONIC INTOXICATION WITH CARBOPHOSE**

D.V. SRUBILIN*, D.A. ENIKYEV*, V.A. MYSHKIN**, G.R. AKBERDINA*, A.M. POGORELOV*

**Bashkirian State Medical University, Lenin Str., 3, Ufa, 450000, Russia, e-mail: rectorat@bashgmu.ru*

***Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Stepan Kuvykin Str., 94, Ufa, 450106, Russia,
e-mail: fbun@uniimtech.ru*

Abstract. The research purpose was to study the influence of the low-intensive laser radiation (LILR) and succinic acid (SA) complex with 5-oxy-6-methyluracil, applied separately and combined, on indicators of lipid peroxidation, antioxidant system, the content of the enzymes of oxidative metabolism, marked cytologic syndrome in the liver of rats with chronic intoxication carbophose. The experiments were carried out on male rats, in which intoxication induced by intragastric administration of carbophose at a dose of 0,05 LD₅₀ during 60 days was held. Impulse low intensive laser radiation (LILR) was applied on the projected site of the liver and tail vein using the "Matrix" device. Complex compound of SA with 5-oxy-6-methyluracil reduces education superoxidic radical anion, possesses anti-hypoxemic activity. In chronic intoxication carbophose in rat's liver decreased content of succinate dehydrogenase, NADH dehydrogenase, ATPase, and the activity of superoxide dismutase, cata-

lase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, restored glutathione content, accumulated deinic conjugates, malonic-dialdehyde and Schiff bases. Suppression bioenergetic processes, as well as lowering the activity of antioxidant enzymes in the liver, was preceded by the accumulation of secondary and final products of lipid peroxidation, which contributed to hepatocyte damage to biological membranes and development cytologic syndrome. Serum urokaninase to 60 days of administration of carbophose increased 9,42 times. Application of LILR and a succinic acid (SA) complex with 5-oxu-6-methyluracil in chronic intoxication carbophose has hepatoprotective effects, affecting impaired pro-oxidant-antioxidant balance, improving the oxidation-energy potential of hepatocytes and preserves the cellular membrane structure. The use of combination therapy has therapeutic effect. It was observed earlier and to a greater extent than their separate use that as a whole contributed to the maintenance of functional hepatocytes stability and increased their adaptive capacity in chronic intoxication carbophose.

Key words: carbophose, lipid peroxidation, laser radiation, succinic acid, rats.

Фосфорорганические соединения (ФОС), в том числе карбофос, являются одними из наиболее многочисленных классов пестицидов. Возрастающее накопление ФОС в различных объектах окружающей среды, в том числе в организме человека, ставят перед наукой необходимость изучения их влияния на здоровье людей. В больших дозах ФОС вызывают острые отравления, что проявляется поражением многочисленных органов и систем [5, 9, 19, 20]. В то же время в малых дозах ФОС влияют на метаболизм ксенобиотиков, оказывают эмбриотоксическое действие, а так же усиливают токсичность тяжелых металлов. Данный вид химической патологии при отсутствии явных клинических проявлений способен нанести существенный вред организму [7, 12]. С учетом вышеизложенного, исследования молекулярных механизмов при хронической интоксикации ФОС и карбофоса в частности, их роли в патогенезе интоксикации и разработка новых подходов к профилактике и лечению отравлений актуальны. Карбофос, легко проникая через кожу и биологические мембраны, накапливается в наиболее высоких концентрациях в печени, почках, легких, кишечнике и ЦНС. Различные превращения карбофоса в организме протекают по типу «летального синтеза», который осуществляется преимущественно в печени. Поэтому, особо важно исследовать влияние карбофоса, на функциональное состояние печени. В этой связи наибольшую опасность представляет пероральный путь поступления карбофоса, когда препарат быстро проникает в этот орган.

В настоящее время становится все более очевидным применение преформированных физических факторов, в том числе низкоинтенсивного лазерного излучения. В основе эффекта *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) лежит комплексное неспецифическое действие на организм, когда местные изменения вызывают смену уровня функционирования биосистем за счет формирования защитно-адаптивной реакции [1-3, 11]. Многие аспекты, касающиеся механизмов действия лазерного излучения в инфракрасном спектре, на сегодняшний день остаются неясными. Поэтому мы сочли важным необходимость дальнейшей детализации эффектов действия лазерного излучения на некоторые звенья патогенеза при хронической интоксикации карбофосом для более обоснованного его применения. Патогенетический подход к терапии любого состояния, который изучает его молекулярные механизмы, является одним из наиболее перспективных в повышении эффективности лечения. Коррекция развивающихся нарушений при избыточной активации процессов свободно-радикального окисления и недостаточности антиоксидантной защиты с помощью препаратов, обладающих антиоксидантной и антигипоксической активностью, является наиболее универсальной. В этой связи заслуживает внимание новое соединение – комплекс *янтарной кислоты* (ЯК) с 5-гидрокси-6-метилурацилом, обладающее антигипоксической и антиоксидантной активностью, что было установлено нами ранее [15, 17-19]. Между тем в настоящее время остаются малоизученными некоторые патофизиологические вопросы функциональных расстройств печени при хронической интоксикации карбофосом в аспекте коррекции их препаратами, обладающими антиоксидантным и антигипоксическим действием с использованием сочетанного импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения в инфракрасной и красной области спектра.

В связи с этим **целью нашего исследования** было изучение влияния отдельного и комбинированного применения низкоинтенсивного лазерного излучения и комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, содержание ферментов окислительного метаболизма, выраженность цитолитического синдрома в печени крыс при хронической интоксикации карбофосом.

Материалы и методы исследования. Проведены эксперименты с использованием 66 белых половозрелых, неинбредных крыс-самцов массой 220-250 г. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.03 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правила по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Животные были разделены на 5 группы: 1-я – контрольная, у крыс 2, 3, 4 и 5 групп моделировали интоксикацию карбофосом. Хроническая интоксикация карбофосом достигалась ежедневным энтеральным введением токсиканта в дозе 25 мг/кг (0,05 LD_{50}) в течение 60 суток. Животные третьей группы до-

полнительно получали курс сочетанного воздействия импульсного НИЛИ с длиной волны 0,63 и 0,89 мкм. Использовался аппарат АЛТ «Матрикс» с зеркальной насадкой для воздействия в области печени контактной методикой (0,89 мкм, импульсная мощность 7 Вт, частота 80 Гц, доза 0,01 Дж/см²) и акупунктурной насадкой для надвенозного облучения крови в области хвостовой вены (0,63 мкм, импульсная мощность 5 Вт, частота 80 Гц, доза 0,012 Дж/см²). Курс лазеротерапии начинали с 3-й недели и продолжали 12 дней. В четвертой группе дополнительно для фармакологической коррекции применяли комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метиурацилом, синтезированное по методике, разработанное в Институте органической химии УНЦ РАН д.х.н. В.П. Кривоноговым. Препарат вводили перорально в течение 12 суток в дозе 50 мг/кг, начиная с 15 дня эксперимента. В пятой экспериментальной группе животные получали комбинированную терапию, включающую лазерное излучение и исследуемое соединение. За 12 часов до умерщвления животных лишали пищи. Выводили животных из опыта путем декапитации. Для обезболивания использовали эфир для наркоза. Объектом исследования служила печень и сыворотка крови. Эксперименты выполнялись в зимний период времени. Забор биологического материала производился в утренние часы. Тестирование осуществляли на 7, 15, 30 и 60 сутки.

Состояние *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) оценивали по концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа. Содержание *диеновых конъюгатов* (ДК) определяли методом прямой спектрофотометрии. Принцип метода заключается в выделении нативных жирных кислот путем экстракции смесью равных объемов гептана и изопропанола с последующим измерением оптической плотности проб гептановой фазы липидного экстракта. Поглощение при длине волны 232 нм отражает содержание диеновых конъюгатов [4]. Для определения *малонового диальдегида* (МДА) использовали метод *M. Mihara* (1980), заключающийся в образовании окрашенного комплекса при взаимодействии продуктов перекисного окисления липидов с тиобарбитуровой кислотой, с помощью стандартного набора фирмы Агат-Мед (Россия). Продукты ПОЛ – межмолекулярные «сшивки» типа *основания Шиффа* (ОШ) в аминокислотах определяли спектрофлуориметрически [18].

Одновременно с процессами ПОЛ регистрировали активность ферментов антиоксидантной защиты: каталазы [8], супероксиддисмутазы [16]. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически по восстановлению НАДФ при 340 нм [17]. Определяли содержание восстановленного глутатиона, учитывая его способность реагировать с избытком аллоксана с образованием соединения, имеющего максимум поглощения при длине волны 305 нм [13]. Степень повреждения печени оценивали по активности специфического фермента – сывороточной уроганиназы, которая встречается только в печени позвоночных и в норме, как в крови, так и в других органах не обнаруживается [10]. Для оценки метаболических процессов в печени исследовали содержание ферментов окислительного метаболизма: *сукцинатдегидрогеназы* (СДГ), *НАДН-дегидрогеназы* (НАДН-ДГ), АТФ-азы методами количественной гистохимии [6].

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах тестом Шапиро-Уилка определяли средние величины (*M*), ошибку средних величин (*m*) при соответствии распределения признака закону нормального с расчетом сравнения групп показателей по критерию Стьюдента (*t*). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при $p < 0,05$. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением стандартных пакетов программы *Statistica 6.0 (StatSoft)* и программного обеспечения *Microsoft Excel*.

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных табл.1, при многократном введении карбофоса происходит накопление продуктов ПОЛ в ткани печени. Содержание диеновых конъюгатов гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот, являющихся первичными молекулярными продуктами ПОЛ, у крыс первой группы постепенно возрастает, максимально увеличиваясь в 1,92 раза ($p < 0,001$) к 30 суткам введения карбофоса и несколько снижается относительно 30 суток на 60 сутки эксперимента. Максимальное накопление МДА наблюдается на 30 и 60 сутки эксперимента, увеличиваясь в 1,69 ($p < 0,001$) и 1,79 ($p < 0,001$) раза соответственно. Обращает внимание, что высокому содержанию МДА на 60 сутки соответствуют относительно сниженные показатели ДК, что находит свое отражение в коэффициенте МДА/ДК, равному $173,4 \pm 9,5$ ($p < 0,05$), по которому в определенной степени можно судить об общей направленности и интенсивности процессов свободно-радикального окисления и характеризовать функциональное состояние антиоксидантной системы. Данный показатель свидетельствует об интенсивном переходе первичных во вторичные и конечные продукты ПОЛ. Конечные продукты ПОЛ – основания Шиффа увеличивались в печени крыс лишь на 30-е и 60-е сутки опыта в 1,55 ($p < 0,001$) и 1,64 ($p < 0,001$) раза соответственно, оставаясь на 7-е и 15-е сутки в пределах показателей интактных животных. Увеличение количества первичных и вторичных продуктов ПОЛ в этом органе не совпадало.

Таблица 1

Влияние НИЛИ, комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом и их комбинированного применения на показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты в печени крыс при хронической интоксикации карбофосом ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Группы животных (n=6 в группе)	Значение показателей на этапах исследования			
		7 сутки	15 сутки	30 сутки	60 сутки
ДК, ($\lambda=232$) усл.ед. на 1 гр. ткани	1-я группа	1,9±0,12	1,9±0,12	1,9±0,12	1,9±0,12
	2-я группа	2,17±0,11	2,41±0,16*	3,65±0,14**	2,93±0,16**
	3-я группа			3,05±0,18**^	2,30±0,13^
	4-я группа			2,90±0,14**^	2,38±0,14*^
	5-я группа			2,30±0,19^^	2,46±0,14*^
МДА, мкмоль на 1 гр. ткани	1-я группа	281,0±14,4	281,0±14,4	281,0±14,4	281,0±14,4
	2-я группа	301,0±12,28	327,2±8,45*	475,3±15,9**	502,0±12,0**
	3-я группа			366,0±14,5**^^	424,2±7,4**^^
	4-я группа			340,0±17,0**^^	368,0±13,9*^^
	5-я группа			315±13,0^^	337,2±9,2*^^
Шиффовы основания, усл.ед на мг липида	1-я группа	0,33±0,012	0,33±0,012	0,33±0,012	0,33±0,012
	2-я группа	0,34±0,02	0,36±0,02*	0,51±0,025**	0,54±0,015**
	3-я группа			0,43±0,032*	0,48±0,022**^
	4-я группа			0,42±0,019*^	0,46±0,018**^
	5-я группа			0,36±0,022^	0,41±0,018*^^
СОД, усл.ед. на 1 мг белка	1-я группа	41,1±1,6	41,1±1,6	41,1±1,6	41,1±1,6
	2-я группа	37,9±1,62*	32,1±1,24*	33,3±1,35*	27,1±2,24**
	3-я группа			39,5±2,07^	31,5±1,2**
	4-я группа			38,2±1,42^	36,3±1,39*^
	5-я группа			41,2±1,95^	38,6±1,09^^
Каталаза, мМоль в мин на 1 мг.белка	1-я группа	214,4±6,83	214,4±6,83	214,4±6,83	214,4±6,83
	2-я группа	197,48±6,83	148,45±6,36**	137,45±7,89**	118,25±6,36**
	3-я группа			165,4±7,07*^	144,7±9,56*^
	4-я группа			193,4±6,01*^^	171,5±4,7*^^
	5-я группа			201,63±7,1^^	189,4±10,08^^
Г6ФДГ, нМольв мин на мг белка	1-я группа	55,25±2,48	55,25±2,48	55,25±2,48	55,25±2,48
	2-я группа	51,47±1,54	40,43±3,82*	36,28±2,72**	30,07±2,36**
	3-я группа			44,37±2,14*^	38,40±2,98*
	4-я группа			46,3±2,84*^	37,47±2,32**^
	5-я группа			48,2±1,89*^	46,4±3,27*^
Восстановленный глутатион, мг %	1-я группа	149±4,45	149±4,45	149±4,45	149±4,45
	2-я группа	137±6,23	128±4,9*	115±5,8**	97±6,06**
	3-я группа			125±3,59*	106±4,3**
	4-я группа			122±4,57*	101±3,24**
	5-я группа			141±5,07^	136±5,42^
Коэффициент МДА/ДК	1-я группа	148,7±4,52	148,7±4,52	148,7±4,52	148,7±4,52
	2-я группа	140,2±6,7	139,3±10,9	131,9±9,3	173,4±9,5*
	3-я группа			135,4±6,4	187,7±12,1*
	4-я группа			126,3±5,1*	155,5±4,58
	5-я группа			140,4±6,9	143,25±5,1^

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными; ** – различие достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными; ^ – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со 2-й группой на определенные сутки эксперимента; ^^ – различие достоверно ($p < 0,001$) по сравнению со 2-й группой на определенные сутки эксперимента

Защита против реакционных радикальных метаболитов в клетке обеспечивается антиоксидантными ферментами, которые сводят к минимуму концентрацию супероксидного радикала, перекиси водорода и резко уменьшают образование наиболее токсичного радикала OH . Полнота антиоксидантной защиты обеспечивается совместным действием супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, так как при дисмутации супероксидного радикала образуется биологически активный интермедиант кислорода – перекись

водорода. Накопление продуктов ПОЛ при хронической интоксикации карбофосом сопровождается снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Максимальное снижение ферментативной активности в печени наблюдалось на 60-е сутки и достигало у каталазы 44,8 % ($p<0,001$); СОД – 34,1% ($p<0,001$) соответственно. Торможение активности СОД во многом зависит от избытка перекиси водорода, накапливающейся к 60 суткам, вследствие сохраняющегося дефекта каталазы и снижения активности глутатионового звена антиоксидантной защиты. В эти же сроки снижалась активность *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы* (Г6ФДГ) на 45,6% ($p<0,001$) и содержание восстановленного глутатиона на 34,9% ($p<0,001$). Глутатион участвует как в индуцированной глутатионпероксидазной реакции, так и в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп белковых молекул, редокс-статуса аскорбата и клетки в целом. Соотношение окисленных и восстановленных форм глутатионовой системы зависит от скорости реакции пентозного цикла, ключевым ферментом которого является Г6ФДГ. Выявленные изменения со стороны глутатиопосредованной детоксикации значительно снижает резистентность гепатоцитов к цитоповреждающему действию продуктов ПОЛ, свободных радикалов.

Результаты количественной гистохимической оценки метаболических процессов в печени представлены в табл. 2. По активности ферментов СДГ и НАДН-ДГ судили о влиянии многократного введения крысам карбофоса на энергообеспечение клеток. АТФ-аза является типичным трансмембранным ферментом, снижение активности которого, при действии карбофоса, может свидетельствовать о состоянии плазматических мембран гепатоцитов, в частности, о развивающейся дезорганизации структуры с нарушением функции мембраносвязанных белков. Установлено снижение активности СДГ и НАДН-ДГ у крыс получавших карбофос уже к 7-м суткам опыта, которое сохранялось на 30-е сутки и значительно снижалось на 60 сутки. Эти данные свидетельствуют о повреждении митохондрий и развитии гипозергоза гепатоцитов. Следовательно, поражение митохондрий развивалось уже к концу первой недели и сохранялось до 60-х суток эксперимента. Пониженная активность в эти сроки АТФ-азы у крыс, которым вводили карбофос, указывает так же и на повреждение плазматических мембран гепатоцитов.

Таблица 2

Влияние НИЛИ, комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом и их комбинированного применения на гистоэнзиматические показатели в печени и активность уруканиназы в сыворотке крови у крыс при хронической интоксикации карбофосом ($M\pm m$)

Исследуемый показатель	Группы животных (n=6 в группе)	Значение показателей на этапах исследования			
		7 сутки	15 сутки	30 сутки	60 сутки
СДГ, усл.ед	1-я группа	8,2±0,09	8,2±0,09	8,2±0,09	8,2±0,09
	2-я группа	7,38±0,15*	7,2±0,24*	7,13±0,17*	6,23±0,15*
	3-я группа			7,79±0,11*^	7,63±0,16*^
	4-я группа			7,38±0,14*	7,13±0,13*^
	5-я группа			8,2±0,12^	7,6±0,09*^
НАДН-ДГ, усл. ед	1-я группа	9,1±0,05	9,1±0,05	9,1±0,05	9,1±0,05
	2-я группа	8,02±0,06*	8,0±0,09*	7,9±0,12*	7,39±0,08*
	3-я группа			8,83±0,10^	8,2±0,14*^
	4-я группа			8,0±0,13*	7,2±0,13*
	5-я группа			9,05±0,08^	8,6±0,10*^
АТФ-аза, усл.ед	1-я группа	7,49±0,11	7,49±0,11	7,49±0,11	7,49±0,11
	2-я группа	6,03±0,09*	5,82±0,10*	5,6±0,12*	4,92±0,15*
	3-я группа			6,34±0,13*^	5,55±0,08*^
	4-я группа			6,49±0,14*^	5,57±0,11*^
	5-я группа			6,94±0,07*^	6,6±0,12*^
Уруканиназа, нмоль/с×л	1-я группа	0,69±0,05	0,69±0,05	0,69±0,05	0,69±0,05
	2-я группа	0,9±0,04*	1,4±0,06*	4,1±0,31*	6,5±0,26*
	3-я группа			3,2±0,25*^	3,8±0,32*^
	4-я группа			2,9±0,21*^	3,3±0,24*^
	5-я группа			1,5±0,24*^	2,1±0,32*^

Примечание: * – различие достоверно ($p<0,05$) по сравнению с интактными животными;
 ^ – различие достоверно ($p<0,05$) по сравнению со 2-й группой на определенные сутки эксперимента

Развивающийся окислительный стресс является одним из основных механизмов повреждения печени, что подтверждается ростом активности ее органоспецифического фермента – *уруканиназы*, с помощью которого можно обнаружить и выявить степень поражения печени. В норме, как в крови, так и в

других тканях, этот фермент практически не обнаруживается и увеличение активности *урокиназы* в 2,03 раза ($p < 0,05$) у крыс 2 группы начиная с 15 суток эксперимента, является ранним проявлением патологического процесса в печени. На 60 сутки хронической интоксикации карбофосом активность фермента увеличивается в 9,42 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии выраженного синдрома цитолиза. Являясь органом с высокой энергетической потребностью и интенсивным окислительным метаболизмом, печень в условиях окислительного стресса подвержена значительным нарушениям [14].

Сопоставление уровня активности антиоксидантных ферментов с динамикой усиления процесса ПОЛ в печени, а также с показателями, характеризующими состояние мембран и метаболизма (биоэнергетики) при хронической интоксикации крыс карбофосом выявило их временную последовательность и характер повреждений. На 15-е, 30-е сутки установлено падение активности СОД, каталазы в печени. Отставание повышения содержания МДА и оснований Шиффа от времени снижения активности СОД и каталазы в этом органе, свидетельствует о вероятной вторичности ПОЛ. Практически одновременно с ослаблением антиоксидантной защиты, начиная с 7 суток, в ткани печени снижается активность СДГ, НАДН-ДГ и АТФ-азы. Анализ соотношения прооксидантов и антиоксидантов позволил заключить, что эндогенные антиоксидантные системы в печени угнетены к 3-й неделе и не способны скомпенсировать активацию свободно-радикального окисления. Поэтому вполне обоснованно в комплексную патогенетическую терапию включать препараты ограничивающие активацию оксидативного стресса и оказывающие корригирующее влияние на метаболические процессы. В этой связи с целью коррекции метаболических нарушений использовали комплексное соединение ЯК с 5-гидрокси-6-метилурацилом, которое обладает антиоксидантной и антигипоксической активностью, выявленной нами ранее [15].

Данное соединение, примененное в 3-й экспериментальной группе, ограничивало развитие окислительного стресса. В частности отмечалось статистически значимое уменьшение содержание продуктов ПОЛ в ткани печени в сравнении с животными 2 группы, повышалась активность каталазы, нормализовалась активность СОД. Однако на 60 сутки хронической интоксикации карбофосом на фоне снижения первичных продуктов ПОЛ соотношения МДА/ДК достоверно выше контроля, что свидетельствует об интенсивном переходе первичных продуктов ПОЛ в промежуточные. Комплексное соединение ЯК с 5-гидрокси-6-метилурацилом восстанавливало активность СДГ и НАДН-ДГ на 30-е сутки и сохраняло их активность на 60-е сутки эксперимента. Защитно-восстановительное действие исследуемого соединения на АТФ-азную активность четко проявилось на 30-е сутки опыта, что свидетельствует о мембрано стабилизирующем эффекте. Анализ применения данного соединения при хронической интоксикации карбофосом установил его нормализующее действие на биоэнергетические процессы в гепатоцитах, однако коррекция окислительного стресса была не полной, а также активность урокиназы на 60 сутки превышала контрольные показатели в 3,8 раза ($p < 0,05$).

Применение низкоинтенсивного лазерного излучения (надвентным доступом и на область проекции печени) у крыс 4-й экспериментальной группы при хронической интоксикации карбофосом благоприятно влияет на метаболизм и состояние антиоксидантной системы. На 30-е сутки эксперимента содержание продуктов ПОЛ снижалось, а активность СОД и каталазы приближались к показателям контрольных животных. Снижение величины соотношения МДА/ДК в 1,18 раза ($p < 0,05$), свидетельствует об адаптивном повышении функциональной мощности антиоксидантной системы, обуславливающей меньшую интенсивность превращения первичных в более токсичные промежуточные и конечные продукты ПОЛ. Влияние лазерного излучения на ферментативную активность подтверждают данные литературы о возможных механизмах НИЛИ активировать СОД, ингибированную в условиях кислых pH за счет фотоиндуцированного депротонирования и последующего восстановления структурной целостности активного центра фермента. Важную роль в абсорбции излучения играет гемсодержащий фермент каталаза, где происходит структурная перестройка, ведущая к активации фермента [3]. Важно отметить сохранение положительной динамики данных показателей и на 60 сутки хронической интоксикации карбофосом. Недостаточно выраженный эффект НИЛИ в данных условиях эксперимента выражается в сохраняющемся дефиците восстановленного глутатиона, повышенной активности урокиназы и недостаточной коррекции СДГ и НАДН-ДГ, что свидетельствует о неполной нормализации баланса про- и антиокислительной активности и энергообеспечения клеток, связанных, по-видимому, с отсутствием запаса эндогенных антиоксидантов.

При применении комбинированной терапии у животных 5-й группы отмечается наиболее мощный лечебный эффект. Снижение содержания продуктов ПОЛ в печени, повышение активности СОД, каталазы, ГбФДГ, а также содержания восстановленного глутатиона, нормализация соотношения МДА/ДК, выраженное снижение активности урокиназы, как на 30, так и на 60 сутки эксперимента свидетельствуют о коррекции окислительного стресса и синдрома цитолиза. Кроме того, совместное применение НИЛИ и комплексного соединения ЯК с 5-гидрокси-6-метилурацилом, нормализуя содержание СДГ, НАДН-ДГ, АТФазы, корректируют метаболические нарушения в печени при хронической интоксикации карбофосом. Положительная динамика содержания ферментов окислительного метаболизма сохраняется в течение всего времени введения карбофоса.

Выводы:

1. В патогенезе токсического действия карбофоса на печень важную роль играют перекисное окисление липидов и нарушение биоэнергетических процессов. В условиях хронической интоксикации, подавление биоэнергетических процессов, также как и снижение активности антиоксидантных ферментов в печени, предшествуют накоплению вторичных и конечных продуктов ПОЛ, которые являются одним из основных механизмов повреждения биологических мембран гепатоцитов.

2. Применение НИЛИ и комплексного соединения ЯК с 5-окси-6-метилурацилом при хронической интоксикации карбофосом оказывает гепатопротекторное действие, нормализуя нарушенное прооксидантно-антиоксидантное равновесие, улучшая окислительно-энергетический потенциал гепатоцитов и стабилизируя биологические мембраны. При применении комбинированной терапии, лечебный эффект отмечается раньше и в большей степени, чем их раздельное применение, что в целом способствует поддержанию функциональной устойчивости гепатоцитов и повышает их адаптационные возможности при хронической интоксикации карбофосом.

3. Положительная динамика данных показателей сохраняется в течение всего времени введения карбофоса.

Литература

1. Алешина М.Ф., Васильев Л.В., Гончарова И.А., Никитин В.А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии социально значимых заболеваний внутренних органов // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №2. С. 90–91.
2. Бурдуин Н.М., Кехоева А.Ю. Влияние лазерного излучения на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов крови больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №3. С. 29–30.
3. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного излучения на клетки и организм человека. В сб. Эфферентная медицина. М.: ИБМХ РАМН, 1994. С. 51–67.
4. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы медицинской химии. 1989. № 1. С. 127–130.
5. Воронко Е.А. Острые отравления фосфоорганическими веществами // Медицина. 2004. № 4. С. 26–29.
6. Журавлева Т.Б., Прочуханов Р.А. Введение в количественную гистохимию ферментов. М.: Медицина, 1978. 248 с.
7. Карабалин С.К. Клинико–морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика профессиональных поражений печени у рабочих фосфорного производства // Медицина труда и промышленная экология. 2005. № 4. С. 15–21.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–18.
9. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2000. 434 с.
10. Мардашев С.Р., Буробин В.А. Обнаружение уроганиназы в крови при отравлении четыреххлористым углеродом // Вопросы медицинской химии. 1963. Т. 9, Вып.1. С. 93–94.
11. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. М., 2014. 896 с.
12. Протасова Г.А., Попов В.Б., Шабашева Л.В. Радилов А.С. Оценка влияния водных экстрактов битумно-солевых масс, содержащих продукты детоксикации зарина, зомана и Vx на развитие до- и постимплантационных зародышей мыши и крысы. Мат. Российской науч. конф. «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». СПб., 2001. С. 286–287.
13. Путилина Е.Ф. Определение восстановленного глутатиона в тканях. В сб.: Методы биохимических исследований. Л.: Медицина, 1982. С. 183–186.
14. Рууге Э.К. Митохондриальные болезни: современные концепции. В сб.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск, 2005. С. 150–151.
15. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях // Фундаментальные исследования. 2011. №6. С. 166–170.
16. Чевари С., Чаба Н., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лабораторное дело. 1985. №11. С. 678–680.
17. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., 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. Хадарцева А.А.,

Гонтарева С.Н., Еськова В.М.. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010. Т. 1. 298 с.

18. Хадарцев А.А., Рязанова Е.А. Системные эффекты лазерофореза гиалуроновой и янтарной кислот в сочетании с электромиостимуляцией в дерматокосметологии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5, № 4. С. 912–915.

19. Хадарцев А.А., Рязанова Е.А. Лазерофорез гиалуроновой и янтарной кислот в сочетании с электромиостимуляцией в практике дерматолога и косметолога // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 4. С. 79–80.

20. Glock, G., McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // Biochem. 1953. Vol. 55, № 3. P. 400–408.

21. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Analyt. Biochem. 1973. Vol. 2. P. 1–9.

22. Sharp D. Long-term effects of sarin // Lancet. 2006. Vol. 14, № 367. P. 95–97.

23. Shin T.M., Kan R.K., McDonough J.H. In vivo cholinesterase inhibitory specificity of organophosphorus nerve agents // Chem. Biol. Interact. 2005. Vol. 157–158. P. 293–303.

References

1. Aleshina MF, Vasil'ev LV, Goncharova IA, Nikitin VA. Nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v terapii sotsial'no znachimykh zabolevaniy vnutrennikh organov [Low-intensity laser radiation in the treatment of socially significant diseases of internal organs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):90-1. Russian.

2. Burduin NM, Kekhoeva AY. Vliyanie lazernogo izlucheniya na mikrotsirkulyatsiyu, agregatsiyu trombocitov i eritrotsitov krovi bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa s soputstvuyushchim sakharnym diabetom 2 tipa [Effect of laser radiation on the microcirculation, the aggregation of platelets and red blood cells in patients with ischemic heart disease with concomitant type 2 diabetes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):29-30. Russian.

3. Vladimirov YA. Tri gipotezy o mekhanizme deystviya lazernogo izlucheniya na kletki i organizm cheloveka [Three hypotheses about the mechanism of action of laser radiation on cells and the human body]. V sb. Efferentnaya meditsina. Moscow: IBMKh RAMN; 1994. Russian.

4. Volchegorskiy IA, Nalimov AG, Yarovinskiy BG, Lifshits RI. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi [A comparison of different approaches to the definition of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts blood products]. Voprosy meditsinskoy khimii. 1989;1:127-30. Russian.

5. Voronko EA. Ostrye otravleniya fosfoorganicheskimi veshchestvami [Acute poisoning by organophosphorus compounds]. Meditsina. 2004;4:26-9. Russian.

6. Zhuravleva TB, Prochukhanov RA. Vvedenie v kolichestvennyuyu gistokhimiyyu fermentov [Introduction to quantitative enzyme cytochemistry]. Moscow: Meditsina; 1978. Russian.

7. Karabalin SK. Kliniko–morfologicheskaya kharakteristika i differentsial'naya diagnostika professional'nykh porazheniy pecheni u rabochikh fosfornogo proizvodstva [Clinical and morphological characteristics and differential diagnosis of liver lesions in professionally working phosphorus production]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2005;4:15-21. Russian.

8. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. Laboratornoe delo. 1988;1:16-8. Russian.

9. Luzhnikov EA, Kostomarova LG. Ostrye otravleniya: Rukovodstvo dlya vrachey [Acute poisoning: A Guide for Physicians]. 2-e izd., pererab i dop. Moscow: Meditsina; 2000. Russian.

10. Mardashev SR, Burobin VA. Obnaruzhenie urokaninazy v krovi pri otravlenii chetyrekhkhlorigim uglerodom [Detection of blood urokaninase for poisoning by carbon tetrachloride]. Voprosy meditsinskoy khimii. 1963;9(1):93-4. Russian.

11. Moskvina SV. Effektivnost' lazernoy terapii [The effectiveness of laser therapy]. Moscow; 2014. Russian.

12. Protasova GA, Popov VB, Shabashova JIB, Radilov AC. Otsenka vliyaniya vodnykh ekstraktov bitumno-solevykh mass, sodershashchikh produkty detoksikatsii zarina, zomana i Vx na razvitie do- i postimplantatsionnykh zarodyshey myshi i krysy [Assessing the impact of water extracts bitumen-salt mass, containing sarin detoxification products, soman and Vx for the development of pre- and post-implantation embryos of mice and rats.]. Mat. Rossiyskoy nauch. konf. «Meditsinskie aspekty radiatsionnoy i khimicheskoy bezopasnosti». Sankt-Peterburg; 2001. Russian.

13. Putilina EF. Opredelenie vosstanovlennogo glutationa v tkanyakh. V sb.: Metody biokhimicheskikh issledovaniy [Determination of glutathione in the tissue. In Sat. : Methods of biochemical research.]. Leningrad: Meditsina; 1982. Russian.

14. Ruuge EK. Mitochondrial'nye bolezni: sovremennye kontseptsii [Mitochondrial disease: current concepts]. V sb.: Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka. Smolensk; 2005. Russian.

15. Srubilin DV, Enikeev DA, Myshkin VA. Antiradikal'naya i antioksidantnaya aktivnost' kompleksnogo soedineniya 5-oksi-6-metiluratsila s yantarnoy kislotoy i ego effektivnost' pri gipoksicheskikh sostoyaniyakh [Antiradical and antioxidant activity of the complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid and its efficacy in hypoxic conditions]. Fundamental'nye issledovaniya. 2011;6:166-70. Russian.

16. Chevari S, Chaba N, Sekey Y. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nykh protsessakh kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialakh [The role of superoxide dismutase in cell oxidation processes and the method of its determination in biological material]. Laboratornoe delo. 1985;11:678-80. Russian.

17. Khadartsev AA, Zilov VG, 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 [Regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA, Gontareva SN, Es'kova VM. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. T.1. Russian.

18. Khadartsev AA, Ryazanova EA. Sistemnye efekty lazeroforeza gialuronovoy i yantarnoy kislot v sochetanii s elektromiostimulyatsiyey v dermatokosmetologii [Systemic effects of hyaluronic laser phoresis and succinic acids in combination with electromyostimulation in dermatology]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2006;5(4):912-5. Russian.

19. Khadartsev AA, Ryazanova EA. Lazeroforez gialuronovoy i yantarnoy kislot v sochetanii s elektromiostimulyatsiyey v praktike dermatologa i kosmetologa [Laser phoresis hyaluronic acid and succinic electromyostimulation in conjunction with the practice of dermatology and cosmetology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;4:79-80. Russian.

20. Glock G, McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver. Biochem. 1953;55(3):400-8.

21. Fletcher BL, Dillard CJ, Tappel AL. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues. Analyt. Biochem. 1973;2:1-9.

22. Sharp D. Long-term effects of sarin. Lancet. 2006;14(367):95-7.

23. Shin TM, Kan RK, McDonough JH. In vivo cholinesterase inhibitory specificity of organophosphorus nerve agents. Chem. Biol. Interact. 2005;157-8:293-303.

Библиографическая ссылка:

Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Акбердина Г.Р., Погорелов А.М. Влияние комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональное состояние гепатоцитов при хронической интоксикации карбофосом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-9.pdf> (дата обращения: 31.10.2016). DOI: 10.12737/22629.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХРОНИЧЕСКОМ УРЕТРОГЕННОМ ПРОСТАТИТЕ,
МЕТОДАХ ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

А.С. МУГУТДИНОВА, П.М. АЛИЕВА, А.М. МАГОМЕДОВА, Г.Д. МАМАШЕВА

*ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия»,
пл. Ленина, 1, Махачкала, 367000, Россия, e-mail: maida2012@mail.ru*

Аннотация. Целью исследования явилась разработка нового комплексного метода диагностики и лечения хронического хламидийного простатита с оценкой его эффективности на основе использования метода молекулярной биологии в «реальном времени». Обследовано 50 больных хроническим хламидийным простатитом в возрасте от 18 до 65 лет. При обследовании всем пациентам проводилась сухая тотальная уретроскопия, осуществлялось трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы и исследование иммунного и интерферонового статусов. Исследование клинического материала уретры проводилось методом полимерной цепной реакции «в реальном времени». Было установлено, что в каждом из 50 случаев хронический хламидийный простатит ассоциировался с уретритом, при чем в 48 случаях с хроническим, а в 2 случаях со свежим; в 10 случаях инфекционный процесс был обусловлен моноинфекцией *Chlamydia trachomatis*, а в 40 случаях в сочетании с другими возбудителями инфекций, передающихся половым путем.

Проведённое комплексное клинико-лабораторное обследование, позволило провести достоверную детекцию возбудителей и установить топический диагноз, и на этом, обоснованно назначить адекватную комплексную терапию. Полученные результаты лечения продемонстрировали хорошую переносимость пациентами и высокую эффективность.

Ключевые слова: хламидийный простатит, уретроскопия, полимерная цепная реакция, уретрит, топический диагноз.

**THE MODERN IDEAS ABOUT CHRONIC URETHROGENIC PROSTATE AND METHODS
OF DIAGNOSIS AND TREATMENT**

A.S. MUGUTDINOVA, P.M. ALIEVA, A.M. MAGOMEDOVA, G.D. MAMASHEVA

*SBEI HPE «Dagestan State Medical Academy», Lenin Square, 1, Makhachkala, 367000, Russia,
e-mail: maida2012@mail.ru*

Abstract. The research purpose is to develop a new integrated method for diagnosis and treatment chronic chlamydial prostatitis and the evaluation of its effectiveness on the basis of the method of molecular biology: PCR in “real time”. The study involved 50 patients with chronic chlamydial prostatitis aged from 18 to 65 years. Dry total ureteroscopy, transrectal ultrasound scan of the prostate and the study of the immune and interferon status carried out in all patients. The study of clinical material of the urethra was using the PCR method “in real time”. It was found that in each of 50 cases of chronic prostatitis was associated with chlamydial urethritis; in 48 cases – with chronic; in 2 cases - with fresh form of prostatitis; in 10 cases the infection process was due to monoinfected *Chlamydia trachomatis*, and in 40 cases - in combination with other agents of STIs. The performed complex clinical and laboratory examination allowed to detect the pathogens and to determine a topical diagnosis for adequate complex therapy. The obtained results of the treatment of patients demonstrated good tolerability and high effectiveness.

Key words: chlamydial prostatitis, ureteroscopy, PCR, urethritis, topical diagnosis.

Введение. Согласно Европейским рекомендациям по лечению инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*, до 90% случаев хламидийной инфекции у женщин и до 50% случаев у мужчин протекает бессимптомно, что приводит к развитию осложнений со стороны репродуктивной системы. Согласно исследованиям, основанным на принципах доказательной медицины, урогенитальная хламидийная инфекция может вызывать уретрит, эпидидимит и мужское бесплодие. Клинические проявления хламидийной инфекции зависят от вирулентности возбудителя, длительности пребывания хламидий в организме, топографии поражения, выраженности местных и общих реакций макроорганизма. Несмотря на значительное количество исследований, до сих пор не существует однозначного мнения о роли хламидийной инфекции в развитии простатита, что во многом объясняется трудностями идентификации возбудителя в ткани предстательной железы [8].

Настоящий период характеризуется чрезвычайно высокой распространенностью *инфекций, передающихся половым путем* (ИППП), что наряду с расширением их спектра свидетельствует о серьезной медицинской, социальной и демографической опасности вызванных ими заболеваний и осложнений, одним из которых является хронический хламидийный простатит.

Хронический хламидийный простатит – наиболее частое осложнение урогенитального хламидиоза, характеризующееся затяжным рецидивирующим течением и трудно поддающееся лечению [5]. Поскольку *Chlamydia trachomatis* относится к наиболее распространенным возбудителям ИППП, [6] она является одной из наиболее частых причин неблагоприятных последствий урогенитального хламидиоза, таких как нарушение половой функции и infertility и, таким образом, представляет собой важную социально значимую проблему, наносящую обществу существенный экономический и демографический ущерб [7]. Высокая частота хламидийной микстинфекции, а также одинаковая клиническая картина хронического простатита и ассоциирующегося с ним уретрита (часто бессимптомного) вне зависимости от вида вызвавших эти процессы микроорганизмов [5], требуют использования при обследовании таких больных целого комплекса современных лабораторных исследований [3], а также постановки топического диагноза, в том числе поражения мочеиспускательного канала [4]. Между тем широко используемые для диагностики урогенитального хламидиоза только *полимерная цепная реакция* (ПЦР) или культуральное исследование, являющиеся методами выбора при острой инфекции, при восходящей инфекции могут быть ложноотрицательными.

Что касается сложности лечения хронического хламидийного простатита, то она обусловлена: во-первых, высокой частотой вызывающей его смешанной хламидийной инфекции [10], при которой повышается как патогенность каждого возбудителя, так и устойчивость их к антибактериальным препаратам, что способствует более тяжелому течению воспалительного процесса с активацией гуморального, угнетением клеточного звеньев иммунитета и активацией системы интерферона [1]. Проблема лечения хронического хламидийного простатита связана с тем, что все группы противохламидийных антибиотиков (тетрациклины, макролиды, фторхинолоны) обеспечивают достаточно высокую концентрацию в отношении внутриклеточных метаболически активных ретикулярных телец (что важно учитывать в связи с возрастанием в последние годы роли в развитии хронического простатита внутриклеточных микроорганизмов, в первую очередь хламидий и микоплазм), однако внеклеточные элементарные тельца хламидий метаболически неактивны, устойчивы к антибиотикотерапии [2]. Ввиду этого антибиотикотерапия при хроническом урогенитальном хламидиозе, во избежание неудач в лечении, должна проводиться на протяжении не менее 3 недель (с целью перекрытия 8 циклов деления хламидий) [5].

Нерешенность проблемы лечения хронического хламидийного простатита связана с отсутствием четких критериев установления выздоровления от этого заболевания. При этом в качестве лабораторных критериев эрадикации *C. trachomatis* у мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполювой сферы редко используется метод ПЦР в «реальном времени».

Цель исследования – разработка более эффективного подхода к выявлению всего спектра бактериальных возбудителей хронического хламидийного простатита и установление топички поражения урогенитального тракта, для оптимизации существующих подходов к лечению простатита.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 50 больных хроническим хламидийным простатитом в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем $34 \pm 5,4$ года), с давностью заболевания – от 0,4 до 10 лет (в среднем $3,4 \pm 0,2$ года). По поводу простатита ранее безуспешно лечились 23 (46%) пациента.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза заболевания с выяснением источника заражения, половых партнеров, данных о наличии ИППП в прошлом, характере и эффективности их лечения.

Клиническое обследование складывалось из изучения субъективных симптомов, оценки общего объективного статуса, специального исследования мочеполювых органов на основании которых устанавливался клинический диагноз, отражающий форму и характер течения, топичку поражения, наличие осложнений.

Сухая тотальная уретроскопия проводилась с целью установления топического диагноза по характеру выявленных патологических изменений в мочеиспускательном канале (включая кондиломы, папилломы и другие новообразования уретры), оценки эффективности (безуспешности) проводимой терапии, определения степени остаточных явлений, влияющих на восстановление анатомической целостности уретры.

Всем больным осуществлялось *трансректальное ультразвуковое сканирование* (ТРУЗИ).

Материалом для лабораторных исследований больных и здоровых лиц служило отделяемое мочеиспускательного канала (после задержки мочеиспускания на 4-5 часов).

В связи с использованием в комплексном лечении хронического хламидийного простатита довольно широкого спектра антибактериальных препаратов, наше внимание было привлечено к антибиотик-макролиду вильпрафену – препарату с 16-членным лактоновым кольцом. Для фармакокинетики этого препарата характерно быстрое распространение в организме и накопление в высокой концентрации в

клетках (более чем в 20 раз, превышающая таковую во внеклеточной жидкости) и тканях, что обеспечивает эффективную защиту от внутриклеточных микроорганизмов, включая хламидии и урогенитальные микоплазмы. Однако, в нашей стране вильпрафен применялся в основном при свежем не осложненном урогенитальном хламидиозе, при котором его эффективность достигала 83-97% [6]. Изучения же эффективности вильпрафена в комплексном лечении больных хроническим хламидийным простатитом с использованием для выявления спектра возбудителей и оценки их эррадикации метода ПЦР в «реальном времени» не проводилось. Не исследовалась также эффективность вильпрафена при хроническом простатите, вызванном *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, хотя их резистентность к эритромицину (монотерапия) при уретритах достигает 50 и 12,5% соответственно [9].

Исследование иммунного и интерферонового статусов с целью оценки влияния «Виферона» на различные звенья иммунитета проводилось до и после лечения (на 2 день после его окончания).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием пакета анализа «Statistica», версия 5,5 (StatSoft Ins., США). Для расчета *t*-критерия использовалась программа *STAT. EXE MS-DOS*.

Результаты и их обсуждения. Диагноз хронического простатита в каждом случае устанавливался методами ТРУЗИ, и пальпаторного исследования предстательной железы с исследованием ее секрета (варьирование количества лейкоцитов от 15 до 100 в поле зрения ($\times 400$) микроскопа.

У 9 (18%) пациентов заболевание протекало бессимптомно, у 41 (82%) – с постоянными или периодическими объективными или субъективными, в том числе функциональными, расстройствами (складывавшимися из симптомов переднего и заднего уретрита, сексуальных расстройств и т.д.). В частности, по характеру дизурических расстройств были выделены следующие клинические проявления: жжение и рези при мочеиспускании – у 31 (62%), выделения из уретры – 8 (16%), затруднения мочеиспускания – 12 (24%), учащение мочеиспускания – 13 (26%). Что касается локализации болевого синдрома, то наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на боли в пояснице и крестце – 15 (30%), промежности – 2 (4%), паху – 6 (12%), уретре – 15 (30%), половом члене – 10 (20%), внутренней поверхности бедер – 16 (32%). Сравнительно часто отмечались боли при пальпации предстательной железы – 35 (70%). Основными проявлениями сексуальных расстройств были снижение эрекции – 15 (30%) и преждевременное семяизвержение – 12 (24%). У 26 (52%) мужчин жалобы на сексуальные расстройства отсутствовали.

Среди невротических расстройств доминировали повышенная утомляемость – 36 (72%) и бессонница – 30 (60%).

Перечисленные симптомы и/или их сочетание встречались у 41 (82%) пациентов. Остальные больные считали себя здоровыми и хронический простатит у них был впервые выявлен после пальпаторного (с микроскопией секрета предстательной железы) или ультразвукографического обследования предстательной железы. При этом среди больных хроническим простатитом у 20 (40%) имела место катаральная стадия заболевания, при которой предстательная железа была не изменена при пальпации; у 18 (36%) фолликулярная стадия, в таких случаях на ее поверхности определялись участки уплотнения и размягчения, а также сглаженность междолевой бороздки, у 12 (24%) – паренхиматозная стадия хронического простатита, характеризующаяся увеличением всей железы или ее доли, асимметрией этого органа, нечеткостью его границ. В 22 (44%) случаях хронический простатит ассоциировался с хроническим везикулитом (у 4 двусторонним у 11 левосторонним, у 7 правосторонним), в 5 (10%) с пальпаторными признаками хронического эпидидимита (в каждом случае левостороннего). В 22 случаях имела место ассоциация хронического везикулита с хроническим эпидидимитом. Это обуславливало особенности клинического течения инфекции урогенитального тракта у обследуемых больных. Хотя в секрете предстательной железы всех пациентов было обнаружено повышение уровня лейкоцитов (от 20 до 100 в поле зрения $\times 400$), но в 33 (66%) случаях повышенное количество лейкоцитов было отмечено только при повторных (от 2 до 5 раз) исследованиях секрета этого органа.

Как показали результаты тотальной сухой уретроскопии (табл. 1), клинического и ультразвукографического обследования, в каждом случае хронический хламидийный простатит ассоциировался с тотальным уретритом, причем в 2 (4%) случаев со свежим, а в 48 (96%) – с хроническим, в 22 (44%) случаях с хроническим односторонним везикулитом, в 5 (10%) случаев с хроническим односторонним эпидидимитом, причем в 22 (44%) случаях хронический хламидийный простатит ассоциировался с хроническим везикулитом и хроническим эпидидимитом.

Таблица 1

Результаты уретроскопии больных хроническим хламидийным простатитом

Диагноз	Количество больных
Хронический тотальный уретрит	50 (100%)
Мягкий инфильтрат уретры	32 (64%)
Переходный инфильтрат уретры	12 (24%)
Твердый инфильтрат уретры	7 (14%)
Литтреит	17 (34%)
Морганит	25 (50%)
Колликулит	31 (62%)
Поверхностный колликулит	22 (44%)
Эрозивный колликулит	2 (4%)
Интерстициальный колликулит	7 (14%)

В табл. 2 представлены данные о частоте выявления каждого из возбудителей урогенитальных инфекций.

Таблица 2

Частота выявления возбудителей урогенитальных инфекций при хроническом хламидийном простатите

Возбудители	Частота выявления
<i>Chlamydia trachomatis</i>	50 (100%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	24 (48%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	20 (40%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	6 (12%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	25 (50%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	14 (28%)
<i>Candida albicans</i>	8 (16%)

В табл. 3 представлены данные о частоте ассоциации *C. trachomatis* с другими возбудителями ИППП и условно-патогенными микроорганизмами по данным ПЦР в «реальном времени».

Таблица 3

Частота ассоциации возбудителей при хроническом хламидийном простатите

Возбудители простатита	Частота
<i>C. trachomatis</i> (моноинфекция)	10 (20%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i>	9 (18%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>G.vaginalis</i>	7 (14%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M.genitalium</i>	6 (12%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>M.genitalium</i> + <i>G.vaginalis</i>	6 (12%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>U.urealyticum</i> + <i>M.genitalium</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	5 (10%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>G.vaginalis</i>	4 (8%)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M.genitalium</i> + <i>T.vaginalis</i> + <i>G.vaginalis</i> + <i>C.albicans</i>	3 (6%)

Наиболее тяжелые эндоуретральные осложнения были отмечены нами при ассоциации *C. trachomatis* и *M. genitalium*, которая имела место в 10 из 12 случаев переходного и в 5 из 7 случаев твердого инфильтрата уретры (в целом эта ассоциация отмечалась в 72% случаев твердого и переходного инфильтрата уретры), реже они имели место при хламидийно-уреаплазменной инфекции (в 2 из 12 случаев переходного и в 2 из 7 – твердого инфильтрата уретры).

Таким образом, в результате проведенного комплексного клиничко-лабораторных исследований было установлено, что в каждом из 50 случаев хронический хламидийный простатит у обследованных больных ассоциировался с уретритом, причем в 48 (96%) случаях с хроническим и лишь в 2 (4%) случаях с

остым; в 10 (20%) случаях инфекционный процесс был обусловлен моноинфекцией *C.trachomatis*, в 40 (80%) случаях – ассоциацией возбудителей, включая *C. trachomatis*, *U. urealiticum*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*. Причем обнаружение в 25 случаях одновременно *C. trachomatis* и *G.vaginalis* может свидетельствовать не только о важной роли такой ассоциации в этиологии хронического простатита, но и о необходимости своевременного лечения бактериального вагиноза у женщин – половых партнеров таких больных.

Согласно клиническим рекомендациям *Российского общества дерматовенерологов и косметологов* (РОДВК) 2013, длительность курса терапии хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов зависит от выраженности клинических проявлений воспалительного процесса мочеполовых органов, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Препаратами выбора являются доксициклина моногидрат или джозамицин.

Полученные результаты (наряду с данными иммунного и интерферонового статуса) учитывались при разработке новых подходов к лечению хронического хламидийного простатита и сопутствующих ему поражений уретры.

При этом отмечавшиеся нами существенные нарушения иммунного и интерферонового (снижение уровня интерферона – α у 20 (50%) и интерферона- γ у 40 (100%) больных) статуса при хроническом хламидийном простатите указывали на целесообразность использования в его комплексной терапии препарата виферон (ректально по 3 млн. МЕ 1 раз в сутки в течение 20 дней). Виферон стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает продукцию ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов, включая колониестимулирующие факторы, интерлейкины, интерферон.

Необходимость включения в комплекс терапии вобэнзима вытекала из наличия у пациентов хронических рубцовых поражений уретры и предстательной железы.

Таким образом, результаты обследования 50 больных хроническим хламидийным простатитом свидетельствуют о целесообразности комплексного лечения с применением этиотропных (вильпрафен), патогенетических (виферон, вобэнзим) препаратов, соответствующей местной (инстилляции уретры 0,5% раствором нитрата серебра через день №8, массажи предстательной железы (№12) терапии и физиотерапии (эндоуретральный вибромассаж на аппарате «Интрамаг», 10 сеансов через день).

В результате лечения клиническое выздоровление было достигнуто в 45 (90%) случаях, улучшение – в 5 (10%) случаях.

Эффективность комплексной терапии хронического хламидийного простатита оценивалась по совокупности клинических и лабораторных данных (контроль) через 1 месяц после окончания лечения (табл. 4).

Таблица 4

Данные контрольного обследования пациентов

Результат	Контроль через 1 месяц после окончания лечения (n=50)
Клиническое излечение	
– полное	45 (90%)
– частичное	5 (10%)
– без эффекта	0
Этиологическое излечение	
– эрадикация возбудителя(ей)	49 (98%)
– без эффекта	1 (2%)

Как видно из табл. 4, через 1 мес. после лечения полное клиническое выздоровление отмечалось в 45 (90%) случаев, эрадикация хламидий и других возбудителей мочеполовых инфекций – в 49 (98%) случаях (в одном случае для эрадикации *C. trachomatis* потребовалось проведение повторного курса лечения путём лимфотропного введения абактала).

На основании полученных результатов комплексного клинико-лабораторного обследования и лечения 50 больных хроническим хламидийным простатитом нами предложен ряд схем его лечения.

Схема №1 (для лечения больных 1 группы – с моноинфекцией *C.trachomatis*):

- Вильпрафен внутрь по 500 мг 2 раза в день через 1-1,5 часа после еды в течение 21 дня;
- Виферон ректальные суппозитории 3 млн МЕ 1 раз в день в течение 20 дней;
- Вобэнзим внутрь по 5 таблеток 3 раза в сутки за 30 минут до еды запивая большим количеством жидкости (не менее 150 мл.) в течение 20 дней.

Лечение 2-й группы пациентов (хламидиоз в сочетании с другими ИППП) заключалось в применении антибиотикотерапии, иммуностропного препарата Виферон, системной ферментотерапии Вобэнзимом в сочетании с другими препаратами, действующие на обнаруженные возбудители.

Схема № 2

- Вильпрафен внутрь по 500 мг 2 раза в день через 1-1,5 часа после еды в течение 21 дня.
 - Виферон ректальные суппозитории 3млн МЕ 1 раз в день в течение 20 дней.
 - Вобэнзим внутрь по 5 таблеток 3 раза в сутки за 30 минут до еды запивая большим количеством жидкости (не менее 150 мл.) в течение 20 дней.
 - Тиберал внутрь по 500 мг 2 раза в день после еды в течение 5 дней.
 - Флюкостат внутрь 150 мг однократно на 3-й и 7-й дни лечения.
- Применение этих схем терапии обеспечивало 98% излечение больных от хламидийной инфекции и сопутствующих ей других инфекционных агентов.

Выводы. Разработанный нами эффективный, патогенетически обоснованный, комплексный метод лечения хронического хламидийного простатита на основе использования вильпрафена, виферона, вобэнзима и адекватной местной терапии очагов поражения мочеполовой сферы, – обеспечивает полное клиническое выздоровление в 90%, эрадикацию хламидий и ассоциированных с ними возбудителей ИППП в 98% случаев, нормализацию и тенденцию к нормализации иммунного и интерфероновому статусу.

Литература

1. Бутов Ю.С, Васенова В.Ю. Современные данные об иммунологии хламидийной инфекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. №4. С. 1–4.
2. Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриев Г.А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования //ЗППП. 1998. №1. С. 3–9.
3. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. М.: Медицинская книга, 2003. 336 с.
4. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. М.: Медицина, 2005. 292 с.
5. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 288 с.
6. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. М.: Бином, 2006. 212 с.
7. Чеботарев В.В. Дискуссионные вопросы урогенитальных инфекций // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2002. №1. С. 1–3.
8. Чернова Н.И. Хламидийная инфекция у мужчины // Журнал Consilium medicum. 2014.
9. Taylor-Robinson D, Thomas B.G. The role of Chlamydia trachomatis in genital tract and associated diseases // G.Clin. Pathol. 1980. V. 33. P. 205–233.
10. Ward M.E. The immunobiology and immunopathology of Chlamydia infections // APMIS. 1995. V. 103. P. 769–795.

References

1. Butov YS, Vasenova VY. Sovremennyye dannyye ob immunologii khlamidiynoy infektsii [Modern data on the Immunology of Chlamydia infection]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2005;4:1-4. Russian.
2. Bragina EE, Orlova OE, Dmitriev GA. Nekotorye osobennosti zhiznennogo tsikla khlamidiiy. Atipichnyye formy sushchestvovaniya [Some features of the life cycle of chlamydia. Atypical forms of existence]. ZPPP. 1998;1:3-9. Russian.
3. Dmitriev GA. Laboratornaya diagnostika bakterial'nykh urogenital'nykh infektsiy [Laboratory diagnosis of bacterial urogenital infections]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2003. Russian.
4. Il'in II. Nekonokokkovyye uretrity u muzhchin [NGU in men]. Moscow: Meditsina; 2005. Russian.
5. Molochkov VA, Il'in II. Khronicheskiiy uretrogennyy prostatit [Chronic urethrogonic prostatitis]. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
6. Molochkov VA. Urogenital'nyy khlamidioz [Urogenital chlamydiosis]. Moscow: Binom; 2006. Russian.
7. Chebotarev VV. Diskussionnyye voprosy urogenital'nykh infektsiy [Discussion questions urogenital infections]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2002;1:1-3. Russian.
8. Chernova NI. Khlamidiynaya infektsiya u muzhchiny [Chlamydia infection in men]. Zhurnal Consilium medicum. 2014. Russian.
9. Taylor-Robinson D, Thomas BG. The role of Chlamydia trachomatis in genital tract and associated diseases. G.Clin. Pathol. 1980;33:205-33.
10. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of Chlamydia infections. APMIS. 1995;103:769-95.

Библиографическая ссылка:

Мугутдинова А.С., Алиева П.М., Магомедова А.М., Мамашева Г.Д. Современные представления о хроническом уретрогенном простатите, методах его диагностики и лечения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-10.pdf> (дата обращения: 01.11.2016). DOI: 10.12737/22630.

ОПЫТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Р.К. КУЗИБАЕВА, Н.Н. ГРАНАТОВИЧ

*Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: medik-2015@list.ru*

Аннотация. Цель исследования – Оценить эффективность прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов у женщин перенесших воспалительные заболевания женских половых органов.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 167 женщин в консультативно-диагностическом отделении Тульского областного перинатального центра, которые до беременности перенесли воспалительные заболевания женских половых органов. Сформированы II группы: I группа ($n=85$), II группа ($n=82$).

Результаты. Проведенный проспективный анализ показал эффективность проводимой комплексной прегравидарной подготовки в профилактике ПР. В I группе ($n=85$) женщины, которым была проведена прегравидарная подготовка родили в сроке беременности >37 недель 84 (98,8%), у 1 (1,2%) женщины произошел самопроизвольный выкидыш в первом триместре беременности. Во II группе ($n=82$) женщины, имеющие ВЗЖПО в анамнезе, прегравидарная подготовка не проводилась. Из них 71 (86%) женщина родили в сроке беременности >37 недель, у 1 (1,2%) имела место внематочная беременность, у 2-х (2,4%) замершая беременность в сроках 11 и 13 недель соответственно, 8 (10,1%) женщин родили до 37 недель беременности (30–35 недель).

Заключение. Комплексная прегравидарная подготовка женщин имеющих в анамнезе урогенитальные инфекции способствует профилактике преждевременных родов, рождению здорового ребёнка. Предлагается внедрение прегравидарной подготовки в женских консультациях Тульской области всем женщинам репродуктивного возраста, имеющих воспалительные заболевания женских половых органов в анамнезе.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, преждевременные роды, воспалительные заболевания женских половых органов.

EXPERIENCE OF PREGRAVIDAR PREPARATION IN PREMATURE DELIVERY PREVENTION

R.K. KUZIBAEVA, N.N. GRANATOVICH

Medical Institute, Tula State University, Boldin str., 128, Tula, Russia, 300012, e-mail: medik-2015@list.ru

Abstract. The research purpose is to evaluate the effectiveness of pregravidar preparation in the prevention of preterm delivery in women with pelvic inflammatory disease.

Material and methods. In the consultative and diagnostic department of the Tula regional perinatal center a prospective study of 167 women, who underwent pelvic inflammatory disease before pregnancy, was carried out. There were II groups: I group ($n = 85$), II group ($n = 82$).

Results. A prospective analysis showed the effectiveness of the complex pregravidar preparation in the prevention of preterm delivery. In the 1- st group ($n = 85$) after pregravidar preparation, the women gave birth in gestation > 37 weeks 84 (98,8%), there was a spontaneous miscarriage in the first trimester of pregnancy in one women (1,2%). In the 2-nd group ($n = 82$) pregravidar preparation was not performed. In this group 71 (86%), woman gave birth in gestation > 37 weeks, and 1 (1,2%) - ectopic pregnancy, in 2 (2,4%) - missed abortion in terms of 11 and 13 weeks, respectively, 8 (10,1%) women gave birth before 37 weeks of pregnancy (30-35 weeks).

Conclusion. Integrated pregravidar preparation of the women with a history of urogenital infections helps to prevent preterm birth, birth of a healthy child. The authors suggest the introduction the pregravidar preparation in female consultations of the Tula region for all reproductive age women with pelvic inflammatory disease in history.

Key words: pregravidar preparation, preterm birth, pelvic inflammatory disease.

Преждевременные роды (ПР) относятся к медико-социальным проблемам, актуальным для большинства стран и выходят на первое место среди причин влияющих на смертность новорожденных. Выживание недоношенных новорожденных требует больших материальных затрат, внедрения современ-

ных технологий, квалифицированных кадров и наличия реабилитационных центров для маловесных детей [8]. Последующее поддержание здоровья и жизнеобеспечения этих детей, особенно глубоко недоношенных при сверх ранних ПР, сопровождается длительными социальными последствиями для семьи и общества, потому что нередко недоношенные с экстремально низкой массой тела при рождении имеют не одно заболевание, а сочетание нескольких [7, 8]. Недоношенность формирует 60-70% ранней неонатальной смертности; мертворождаемость при ПР наблюдают в 8-13 раз чаще, чем при своевременных родах. Младенческая заболеваемость при недонашивании беременности на фоне задержки роста плода в 2 раза выше, чем у женщин с задержкой роста плода, но доношенной беременностью. По-прежнему научно-практический интерес представляет поиск эффективных методов профилактики ПР, несмотря на большое количество научных исследований в этой области [5, 6].

Основной причиной ПР является инфекционно-воспалительный процесс женских половых органов который может приводить к прерыванию беременности в разные сроки, ПР, родовому излитию околоплодных вод, развитию хориоамнионита, послеродового эндометрита, мертворождению, аномалиям развития плода. Частота развития ПР у женщин на фоне бактериально-вирусной инфекции составляет 60% [4]. В качестве основного источника воспалительного процесса в матке выступают очаги инфекции, расположенные в нижних отделах репродуктивной системы женщины (эндогенная микрофлора) [7].

Проблема ПР является актуальной и для Тульской области. В Тульской области в период с 01.01.2011 по 31.12.2015 г. родилось 89067 живых новорожденных, в том числе недоношенными – 4619 от всех родившихся живыми (5,19%). По структуре с 22-27 недель составили – 7%, 28-33 недель – 21,5%, 34-37 недель – 81,5%.

Известно, что прегравидарная подготовка женщины в значительной мере определяет течение беременности и перинатальный исход. В статье рассматривается прегравидарная подготовка женщин с инфекционным-воспалительными заболеваниями в анамнезе. Периконцепционная профилактика, подготовка к зачатию, включающая полное обследование женщин, при необходимости – супругов, санация выявленных очагов инфекции, применение поливитаминов и фолиевой кислоты, физиотерапию, ведение беременности с учетом выявленных факторов риска осложненного течения наступившей беременности [7].

Цель исследования – оценить эффективность прегравидарной подготовки в профилактике ПР у женщин перенесших *воспалительные заболевания женских половых органов (ВЗЖПО)*.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование 167 женщин в консультативно-диагностическом отделении *Тульского областного перинатального центра (ТОПЦ)*, которые до беременности имели ВЗЖПО. Исследование проводилось в период 2013-2015 гг. Сформированы II группы: I группа ($n=85$), II группа ($n=82$).

I группа ($n=85$) женщины с прегравидарной подготовкой и запланированной беременностью, II группа ($n=82$) женщины без прегравидарной подготовки.

Критерии включения: Пациентки с желанной беременностью и выявленной ВЗЖПО до беременности, один плод, известна дата последней менструации и подтвержден гестационный срок.

Критерии исключения: Многоплодная беременность, острые ВЗЖПО, тяжелая экстрагенитальная патология, замершая беременность, невынашивание беременности в анамнезе, пороки развития матки, непереносимость поливитаминов (аллергические реакции в анамнезе), ЭКО.

– в I группу включены ($n=85$) беременные женщины – взятые на учет, имевшие в анамнезе ВЗЖПО обусловленные урогенитальными инфекциями, планируемой беременностью и прошедшие курс прегравидарной подготовки, которая проводилась в течение 3-6 месяцев и включала полное обследование женщин на инфекции передаваемые половым путем, *TORCH*-инфекции, при необходимости проводилась санация мочеполовой системы, нормализация микрофлоры влагалища, санация очагов инфекции экстрагенитальной локализации (полости рта), обследование и лечение супругов, исключения вредных привычек, вредных факторов производства, вредных пищевых добавок в которых присутствуют (консерванты, искусственные красители, эмульгаторы); полуфабрикаты. Была назначена физиотерапия в виде электрофореза с 2% раствором сульфата цинка во второй фазе менструального цикла, *полиненасыщенные жирные кислоты* (ПНЖК) омега-3, поливитамины – элевит по 1 т в день, фолиевая кислота по 400 мг в сутки. Из наблюдаемых пациенток 30 (35,3%) забеременели в течение двух месяцев после проведенной прегравидарной подготовки. Женщин, у которых не наступила беременность после проведенной прегравидарной подготовки, было 55 (64,7%). Дополнительно был назначен дюфастон в дозе по 10 мг 2 раза в сутки во второй фазе менструального цикла, после чего у всех женщин беременность наступила в течение последующих 4-5 месяцев. Срок гестации на момент взятия на учет беременных и начала наблюдения составил 5-9 недель. Возраст беременных варьировал от 23 до 38 лет, средний возраст составил $30,5 \pm 2,5$ года. Первородными были 37 (43,5%) женщин.

– во II группу включены ($n=82$) беременные женщины имевшие в анамнезе воспалительные заболевания, но не проходившие прегравидарную подготовку после перенесенного ВЗЖПО. Срок гестации на момент обращения и начала наблюдения составил 9-14 недель. Возраст беременных варьировал от 25 до 39 лет, средний возраст составил $29 \pm 2,5$ года. Первородными были 33 (40,2%) женщин.

Женщины обеих групп были взяты на учет в женской консультации в первом триместре беременности, обследованы соответственно приказу от 2 ноября 2012 года №572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Всем пациенткам проводилась микроскопическое и бактериальное исследование из нижних отделов полового тракта и уретры. В последующем осуществлялась динамическая влагалищная *pH*-метрия стандартными тестовыми системами. Помимо предусмотренного общеклинического обследования, проводилось динамическое эхографическое и доплерометрическое исследование. Беременные осмотрены специалистами: терапевтом, окулистом (глазное дно), стоматологом (санация полости рта), отоларингологом.

Женщины обеих групп отнесены к группе риска по невынашиванию беременности. При выявлении короткой шейки матки с помощью *трансвагинального ультразвукового исследования* (ТУЗИ) всем им с профилактической целью был назначен прогестерон (утрожестан) 200 мг в сутки вагинально в один прием.

Результаты и их обсуждение. В I группе ($n=85$) женщины, которым была проведена прегравидарная подготовка родили в сроке беременности >37 недель 84 (98,8%), в среднем срок гестации 37 ± 2 . У 1 (1,2%) женщины произошел самопроизвольный выкидыш в первом триместре беременности. У 53 (62,3%) женщин беременность протекала без осложнений. Укорочение шейки матки по данным ТУЗИ (менее 25 мм) в 18-20 недель наблюдалась у 9 (10,5%) женщин. Токсикоз I половины беременности наблюдался у 13 (15,2%) женщин. Клиника угрозы невынашивания в сроке 16-18 недель наблюдалась у 5 (5,9%) женщин, в связи с чем потребовалась их госпитализация. Течение беременности осложнилось анемией у 10 (11,7%) женщин. Обострение хронического пиелонефрита наблюдалась у 12 (14,1%). Тяжелая преэклампсия в сроке 34 недель наблюдалась у 1 (1,17%) женщины. Она была родоразрешена в стационаре третьего уровня. У 6 (7,1%) женщин наблюдалась фетоплацентарная недостаточность, многоводие у 5 (5,9%) женщин, маловодие у 4 (4,7%) женщин, внутриутробная задержка роста плода у 3 (3,5%) женщин.

В течение беременности все женщины продолжали принимать элевит, омега 3, фолиевую кислоту. При выявлении анемии беременные получали антианемическую терапию препаратами железа – в течение одного месяца, 14 (16,7%) пациенток с выявленной короткой шейкой матки и клиникой угрозы прерывания беременности получали прогестерон (утрожестан) до 34 недель.

Во II группе ($n=82$) женщины, имеющие ВЗЖПО в анамнезе, прегравидарная подготовка не проводилась. На этапе обследования беременных у 7 (8,5%) выявлена микрофлора, что потребовало противомикробную антибиотикотерапию: *Streptococcus pyogenes* – 1 (1,2%); *Staphylococcus aureus* – 1 (1,2%), *Mycoplasma genitalium* – 2 (2%), *Ureaplasma urealyticum* – 1 (1,2%), *Chlamydia trachomatis* – 2 (2,4%). У 8 (9,7%) женщин был выявлен кандидозный кольпит, у 1 (1,2%) женщины бактериальный вульвовагинит, что потребовало санации влагалища во время беременности.

Из наблюдаемых женщин во II группе 71 (86,6%) родили в сроке беременности >37 недель, у 17 (21,5%) женщин беременность протекала без осложнений, у 1 (1,2%) имела место внематочная беременность, у 2-х (2,4%) – замершая беременность в сроках 11 и 13 недель соответственно, до 36 недель беременности (30-35 нед.) родили 8 (10,1%) женщин. Укорочение шейки матки по данным ТУЗИ (менее 25 мм) в 18-20 недель наблюдалась у 22 (27,8%) женщин. Клиника угрозы невынашивания беременности развилась у 32 (40,5%) женщин. Всем женщинам с выявленной укороченной шейкой матки, а так же имеющим клинику угрозы прерывания беременности, был назначен прогестерон в дозе 200 мг с профилактической целью и 400 мг утрожестана вагинально при клинике угрозы невынашивания. Течение беременности осложнилось анемией у 20 (25,3%) женщин. Обострение хронического пиелонефрита наблюдалась у 14 (17,7%) женщин, преэклампсия умеренная у 2 (2,5%). У 9 (11,3%) женщин наблюдалась фетоплацентарная недостаточность, многоводие у 7 (8,8%) женщин, маловодие у 5 (6,3%) женщин, внутриутробная задержка развития плода у 4 (5,06%) женщин. Клинические признаки угрозы прерывания беременности: боли внизу живота и пояснице, мажущиеся кровянистые выделения из половых путей, гипертонус миометрия – были у 32 (40,5%) женщин, им потребовалась госпитализация и стационарное лечение. Средний срок родов 36,5 недель для этой группы.

Ни в одной из групп не наблюдалась перинатальная смертность. Все женщины обеих групп наблюдались и были родоразрешены в стационарах третьего уровня (ТОПЦ).

Заключение. Полученный нами результат проспективного исследования свидетельствует, что проведение прегравидарной подготовки женщин, перенесших воспалительные заболевания половых органов в анамнезе позволяет снизить частоту угрозы невынашивания беременности с 40,5% до 5,9% (ОШ – 10,6; 95%; ДИ – 3,9-29,5; $P<0.001$), анемию беременных с 25,3% до 11,7% (ОШ – 2,5; 95%; ДИ – 1,1-5,8; $P<0.05$), уменьшить риск преждевременных родов в 8,4 раза (ОШ – 9,4; 95%; ДИ – 1,1-76,6; $P<0.05$). Широкое внедрение в практику работы акушеров-гинекологов прегравидарной подготовки женщин, перенесших воспалительные заболевания гениталий позволит улучшить основные показатели работы акушерско-гинекологической службы региона.

Литература

1. Башмакова Н.В. Сверхранные преждевременные роды: Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа // Status Praesens. 2013. Т. 12, №4. С.13–16.
2. Венцковская И.Б., Белая В.В., Загородная А.С. Преждевременные роды - проблемы и перспективы их решения // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013. № 4 (28). С. 10–11.
3. Занько С.Н., Можейко Л.Ф., Потапов В.А., Захаренкова Т.Н., Зверко В.Л., Бут-Гусаим Л.С. Синдром короткой шейки матки преждевременные роды // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2013. № 6 (30). С. 96–111
4. Заикина Ф.Я., Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Клиническая эффективность состояния скрининга шейки матки для предупреждения спонтанных преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, №1. С. 46–47.
5. Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М.. Акушерство: Национальное руководство. Текст. / Под ред. Айламазяна Э.К. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
6. Куликов И.А. Особенности патологии шейки матки во время беременности: автореф. дисс. к.м.н. М., 2011. 114 с.
7. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2011. №1. С. 5–7.
8. Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Касымова Д.Р., Хаитова Д.Т. Возможности трансвагинальной ультразвуковой оценки шейки матки в прогнозе преждевременных родов // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 97–100.
9. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С. 104–107.
10. Марченко Н.Е. Факторы риска угрозы преждевременные родов во II триместре беременности // Здоровье женщины. 2013. № 3. С. 206–209.
11. Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г. Опыт применение микронизированного прогестерона при угрожающих преждевременных родах, сопровождающихся укорочением длины шейки матки // Уральский медицинский журнал. 2013. № 4 С. 22–26.
12. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов // Русский Медицинский Журнал. 2014. Т. 22, № 1. С. 3–6.
13. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. Изд-во журнала Status Praesens, 2011. С. 269–288.
14. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Кирбасова Н.П., Гондаренко А.С. Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и Гинекология. 2015. №2. С. 99–103.
15. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18-21 марта 2015 года). Информационное письмо // Status Praesens. 2015. №4.
16. Репродуктивный потенциал России: Версии и Контраверсии Московские чтения. Общероссийский семинар 14–16 апреля 2016 г. Москва.
17. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Старостина Т.Д., Демидова Е.М., Анкирская А.С. [и др.] // Акушерство и гинекология. 2002. № 5 С. 59–61.
18. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Garcia C.V., Rohde S., Say L., Lawn J.E. National, regional and worldwide estimates of preterm birth // The Lancet. 2012. №9. P. 72.
19. Grobman W. Randomized controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women with cervical length less than 30 mm // Am J Obstet Gynecol. 2012. № 206. P. 367.
20. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system / Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J., Papageorghiou A.T., Waller S.A. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. 2012. №206(2). P. 113–118.

References

1. Bashmakova NV. Sverkhrannee prezhdevremennye rody: Optimizatsiya klinicheskikh iskhodov prezhde-vremennykh rodov: opyt Ural'skogo federal'nogo okruga [Very early premature births: Optimizing clinical outcomes of preterm labor: the experience of the Urals Federal District]. Status Praesens. 2013;12(4):13-6. Russian.
2. Ventskovskaya IB, Belaya VV, Zagorodnaya AS. Prezhdevremennye rody - problemy i perspektivy ikh resheniya [Premature birth - problems and prospects of their solution]. Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa. 2013;4(28):10-1. Russian.
3. Zan'ko SN, Mozheyko LF, Potapov VA, Zakharenkova TN, Zverko VL, But-Gusaim LS. Sindrom kortkoy sheyki matki prezhdevremennye rody [short cervix preterm labor syndrome]. Reproduktivnoe zdorov'e Vostochnaya Evropa. 2013;6(30):96-111. Russian.

4. Zaikina FY, Martynenko PG, Volkov VG. Klinicheskaya effektivnost' sostoyaniya skrininga sheyki matki dlya preduprezhdeniya spontannykh prezhdvremennykh rodov [Clinical efficacy of cervical screening status for the prevention of spontaneous preterm birth]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(1):46-7. Russian.
5. Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savel'eva GM. Akusherstvo: Natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: National Leadership.]. Tekst. Pod red. Aylamazyana EK. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian.
6. Kulikov IA. Osobennosti patologii sheyki matki vo vremya beremennosti [Features cervical pathology during pregnancy] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
7. Makarov IO, Sheshukova NA, Ovsyannikova TV. Osobennosti pregravidarnoy podgotovki u zhenshchin s infektsionnym genезом nevnashivaniya beremennosti [Features pregravid training in women with miscarriage of infectious genesis]. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2011;1:5-7. Russian.
8. Malanina EN, Davidyana LY, Kasymova DR, Khaitova DT. Vozmozhnosti transvaginal'noy ul'trazvukovoy otsenki sheyki matki v prognoze prezhdvremennykh rodov [Features transvaginal ultrasound assessment of the cervix in the prediction of preterm birth]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013;3:97-100. Russian.
9. Martynenko PG, Volkov VG. Prognozirovaniye prezhdvremennykh rodov na osnove vyyavleniya naibolee znachimyykh faktorov riska [Prediction of preterm delivery by identifying the most significant risk factors]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;1:104-7. Russian.
10. Marchenko NE. Faktory riska ugrozy prezhdvremennyye rodov vo II trimestre beremennosti [Risk factors for preterm labor in II trimester of pregnancy]. Zdorov'e zhenshchiny. 2013;3:206-9. Russian.
11. Padrul' MM, Olina AA, Klyausova EG. Opyt primeneniya mikronizirovannogo progesterona pri ugrozhayushchikh prezhdvremennykh rodakh, soprovozhdayushchikhsya ukorocheniem dliny sheyki matki [Experience in the use of micronized progesterone in threatened preterm labor, accompanied by a shortening of cervical length]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2013;4:22-6. Russian.
12. Serov VN, Sukhorukova OI. Profilaktika prezhdvremennykh rodov [Prevention of premature birth]. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2014;22(1):3-6. Russian.
13. Radzinskiy VE. Akusherskaya agressiya [Obstetric aggression.]. Izd-vo zhurnala Status Praesens; 2011. Russian.
14. Radzinskiy VE, Galina TV, Kirbasova NP, Gondarenko AS. Prezhdvremennyye rody: est' li perspektivy? [Premature birth: Are there any prospects?] Akusherstvo i Ginekologiya. 2015;2:99-103. Russian.
15. Rezolyutsiya Ekspertnogo soveta v ramkakh 16-go Vsemirnogo kongressa po voprosam reproduksii cheloveka (Berlin, 18-21 marta 2015 goda) [Expert Council Resolution in the 16th on the World Congress of Human Reproduction]. Informatsionnoe pis'mo. Status Praesens. 2015;4. Russian.
16. Reproduktivnyy potentsial Rossii: Versii i Kontraversii Moskovskie chteniya [The reproductive potential of Russia: Moscow Kontraversii Versions and reading.]. Obshcherossiyskiy seminar 14–16 aprelya 2016 g. Moscow. Russian.
17. Starostina TD, Demidova EM, Ankirskaya AS, et al. Sovremennyye voprosy patogeneza i terapii nevnashivaniya beremennosti [Modern questions of pathogenesis and therapy of miscarriage]. Akusherstvo i ginekologiya. 2002;5:59-61. Russian.
18. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. The Lancet. 2012;9:72.
19. Grobman W. Randomized controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women with cervical length less than 30 mm. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:367.
20. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):113-8.

Библиографическая ссылка:

Кузибаева Р.К., Гранатович Н.Н. Опыт прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-11.pdf> (дата обращения: 01.11.2016). DOI: 10.12737/22631.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КРИСТАЛЛОГРАФИЯ КРОВИ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ
И ЖЕНЩИН-ДОНОРОВ**

М.А. ФЕОФИЛОВА*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, О.Г. ПАВЛОВ***, Е.И. ТОМАРЕВА***

* ГУЗ «Тульская областная станция переливания крови»,

ул. Фридриха Энгельса, 56, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: masha_feofilova@mail.ru

** ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», ул. Добролюбова 11, г. Москва, 127254, Россия

*** ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Цель исследования: сравнительное изучение кристаллографической картины крови женщин с миомой матки и женщин-доноров.

Организация исследования: проспективный анализ 98 женщин с миомой матки, находившихся на оперативном лечении в гинекологическом отделении Тульской областной клинической больницы в течение 2011-2012 гг., и в качестве группы сравнения 97 женщин-доноров отделения трансфузиологии данного медицинского учреждения в указанный выше временной период.

Результаты исследования: Выявлены многочисленные статистически достоверные отличия кристаллографической картины крови между группами женщин с миомой матки и женщин-доноров – в ширине светлой краевой полосы, количестве-ширине биокристаллоидов первого-второго-третьего порядка, количестве и средней площади полигональных пластин, а также в увеличении их качественного содержания в виде дополнительных пескообразных включений и скопления клеточных элементов в полигональных пластинах. Получены данные о характерологических признаках биокристаллоидов первого порядка и тенденции к слиянию кристаллитов в одну точку в центре препарата у женщин с миомой матки. Установлены направленные изменения соотношения показателей количество-ширина биокристаллоидов первого-второго-третьего порядка по зонам тезиограммы, а также увеличенный разброс структуры значений показателей для биокристаллоидов третьего порядка и полигональных пластин при миоме матки. Обнаружен эстроген-подобный эффект в процессе кристаллизации крови и выдвинуто предположение о возможности формирования дополнительного патогенетического механизма развития миомы матки.

Заключение: выявленные особенности показателей кристаллографической картины крови женщин с миомой матки свидетельствуют об определенной патогенетической вовлеченности кровеносной системы в развитие миомы матки.

Ключевые слова: миома матки; кровеносная система; кристаллография крови; женщины-доноры.

**COMPARATIVE CRYSTALLOGRAPHY OF BLOOD FOR WOMEN WITH UTERINE MYOMA
AND WOMEN-DONORS**

M.A. FEOFILOVA*, A.G. LASTOVETSKIY**, O.G. PAVLOV***, E.I. TOMAREVA***

*Tula Regional Station of Blood Transfusion, Fridrikha Engel'sa St., 56, Tula, 300012, Russia,
e-mail: masha_feofilova@mail.ru

**Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
Dobrolyubova St., 11, Moscow, 127254, Russia

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

Abstract. Aim: to study the crystallographic picture of blood changes for the women with uterine myoma and women-donors.

Material and Subjects: a prospective study of 98 women with myoma of uterus, who was performed the surgical treatment in the gynecological department of the Tula Regional Clinical Hospital in 2011-2012 yy., and 97 women-donors of the Tula Regional Clinical Hospital transfusiology's division within the above mentioned time period as a comparison group.

Results: numerous statistically reliable differences in crystallographic picture of blood was identified between groups of women with uterine myoma and women-donors - in the pale band width, the number&width biocrystalloids first-second-third order, the number and the average area of a polygonal plates and in increasing their quality content in the form of additional inclusions and quantity of cellular elements in polygonal plates. We have received data's about increased blood's crystallization activity in women with uterine myoma by the characteristic features of biocrystalloids first order and the merger of crystallites at one point in the centre of the subject glass. Also it was set the phenomenon of reverse ratio between number-width biocrystalloids first-

second-third order in corresponding zones and increased dispersion of structures values for biocrystalloids third order and polygonal plates for uterine myoma. Assumption about probable estrogen-like effect in the process of crystallization of blood and the possibility of forming additional pathogenetic mechanism of development of myoma fibroids was suggested.

Conclusion: the features of the crystallographic picture of blood of women with uterine myoma and women-donors show the some pathogenetic involvement of the blood-circulatory system in the uterine myoma development.

Key words: uterine myoma; blood-circulatory system; crystallography of blood, women-donors.

Введение. К современным интегральным способам мониторинга состояния организма человека относятся кристаллографические методы исследования биологических субстратов, которые позволяют получить ценную диагностическую информацию о метаболизме и гомеостазе организма путем изучения состава и свойств биологических жидкостей. Для выявления влияния на здоровье человека активности взаимосвязанных процессов образования и растворения кристаллов используется метод оценки специфических кристаллизационных картин крови — тезиограмм. Высокая чувствительность тезиографических тестов к различным воздействиям внешней среды и к изменениям функционального состояния организма человека позволяет уточнить причины ряда патологических состояний на молекулярном уровне [1, 7, 20].

Тезиография биологических жидкостей представляет собой формализованное описание биокристаллоида, который формируется после дегидратации нанесенной на предметное стекло жидкости вследствие испарения воды. Испарение жидкости происходит равномерно по всей поверхности капли. Из-за разной толщины слоя жидкости в центре и на периферии капли в процессе испарения воды происходит неравномерное распределение концентрации веществ: количество солей увеличивается от периферии к центру, а количество органических веществ - от центра к периферии по мере высыхания капли. После испарения основной части свободной воды запускается процесс «борьбы субстратов» за воду связанную и заключенную в замкнутых микропространствах. Далее активно растрескиваются в продольном направлении белково-липидно-солевые комплексы, приобретая вид каналов и трещин. В ряде работ процесс клиновидной дегидратации называется аутоферезом [2, 21]. Основное преимущество метода заключается в том, что он дает возможность получать структурную форму информации, которая более доступна и удобна для массовых исследований и экспресс-диагностики. В дегидратированной биологической среде ее составляющие организуются в единую пространственную структуру, которая несет в себе комплексную информацию о состоянии биологического объекта (индивидуальные особенности, различные виды патологии) [3, 6, 18]. Другие методы изучения биологических жидкостей не могут предоставить суммарную информацию такого качества. Тогда как исследованиями последних лет были открыты новые явления, протекающие в процессе дегидратации биологических жидкостей и подтверждающие, что переход капли в твердую фазу, представляет собой структурный портрет молекулярных связей в биологической жидкости [5].

Система крови по праву считается одной из самых важных в организме человека. Ее функции не ограничиваются транспортной, газообменной, буферной, регуляторной и иммунокомпетентной составляющей. Системное объединение указанных выше функций предопределяет активное участие крови в поддержании состояния гомеостаза микроорганизма. Причем активное участие крови в поддержании гомеостаза может осуществляться как за счет изменения количества и качества собственных структурных элементов (например, клеточных элементов крови, антител), так и путем изменения характера взаимодействия метаболитов и условий транспорта всех составных ее элементов вследствие реактивных, вторичных или каскадных реакций в кровеносном русле. Указанные выше возможные механизмы комплексных изменений крови предполагают ее возможную патогенетическую вовлеченность в развитие ряда заболеваний, сопровождающимися изменениями гомеостаза.

Вместе с тем, в доступной нам литературе последних лет фактически отсутствуют работы по изучению кристаллографических и системных изменений крови у женщин с миомой матки, тогда как комплексные исследования данного вопроса могут способствовать открытию дополнительных патогенетических механизмов развития миомы матки [4, 8-14].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение кристаллографической картины крови женщин с миомой матки и женщин-доноров.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 98 женщин в возрасте от 30 до 62 лет (средний возраст обследуемых – $48,27 \pm 0,59$ лет), находившихся на оперативном лечении в гинекологическом отделении ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» по поводу миомы матки в течение 2011-2012 годов и 97 женщин-доноров отделения трансфузиологии данного медицинского учреждения в качестве группы сравнения в возрасте от 18 до 61 лет (средний возраст обследуемых – $39,25 \pm 1,05$ лет). Выборка обследуемых производилась сплошным методом и согласно этическим принципам организации научного исследования после получения добровольного информированного согласия

женщин на участие в исследовании. Основная группа формировалась по наличию у женщин миомы матки, требующей как органосохраняющих операций (энуклеация узлов, лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и гистероскопия с выскабливанием полости матки), так и радикальных оперативных вмешательств (ампутация и экстирпация матки). Группа сравнения организовывалась по мере обращения штатных женщин-доноров для сдачи крови в указанный выше временной период как контрольная группа, состоящая из здоровых женщин. В целом женщины-доноры представляли собой группу здоровых женщин и подходили в качестве адекватной группы сравнения для исследования миомы матки [15, 16, 19].

Для исследования использован метод самопроизвольно высыхающей капли (метод клиновидной дегидратации) венозной крови из отмытых эритроцитов обследуемых (50% эритроцитарная взвесь в 0,9% NaCl). Эритроциты из пробирки «спутника» отмывали однократно физиологическим раствором (2-3 капли эритроцитов, 10 мл физиологического раствора) на лабораторной центрифуге *MULTI CENTRIFUGE CM 6M* в течение 5 минут при 1500 оборотах в минуту. Надсадочная жидкость сливалась, автоматическим дозатором набиралось необходимое количество эритроцитов и наносилось на предметное стекло при объеме капли 20 мкл. Все стандартные тезиограммы располагались на однотипных обезжиренных, расположенных горизонтально предметных стеклах. В дальнейшем при температуре 18-20°C и влажности 60-80% производилась дегидратация микропрепарата до появления начальной тезиограммы, как правило, не позже, чем через 30 минут после нанесения капли на предметное стекло. Микроскопически структура высохшей капли крови изучалась через 2 часа после появления начальной тезиограммы [5, 15, 16]. В кристаллизующихся препаратах обследуемых отчетливо визуализировались схожие детали. Наиболее устойчиво встречающимся элементом явилось наличие светлой краевой полосы. Указанная структура отражает начало кристаллизации жидкости. Последующая кристаллизация заключалась в формировании трех зон микропрепарата: краевой, средней, центральной, в структуре которых выделяют линейные биокристаллоиды – кристаллоиды 1-3 порядка и участки фации с заключенными между ними полигональными пластинами. Кристаллоиды 1 порядка – это наиболее ранние биокристаллоиды, представляющие собой длинноцепочечные молекулы белков в смеси с липидами и сахарами. Стремительно изменяющаяся концентрация длинных белковых молекул вызывает центростремительную направленность, образуя кристаллоиды второго порядка. В дальнейшем между кристаллоидами второго порядка появлялись перетяжки – биокристаллоиды третьего порядка. В результате этих преобразований препарат фрактализовался, в нем становились видны полигональные пластины, приобретавшие овоидную, квадратную и прямоугольную форму. Полигональные пластины образованы биокристаллоидами 2 и 3 порядка. Полученные характерологические особенности препаратов соответствовали стандартным критериям тезиографии крови и приведены на рис.1.

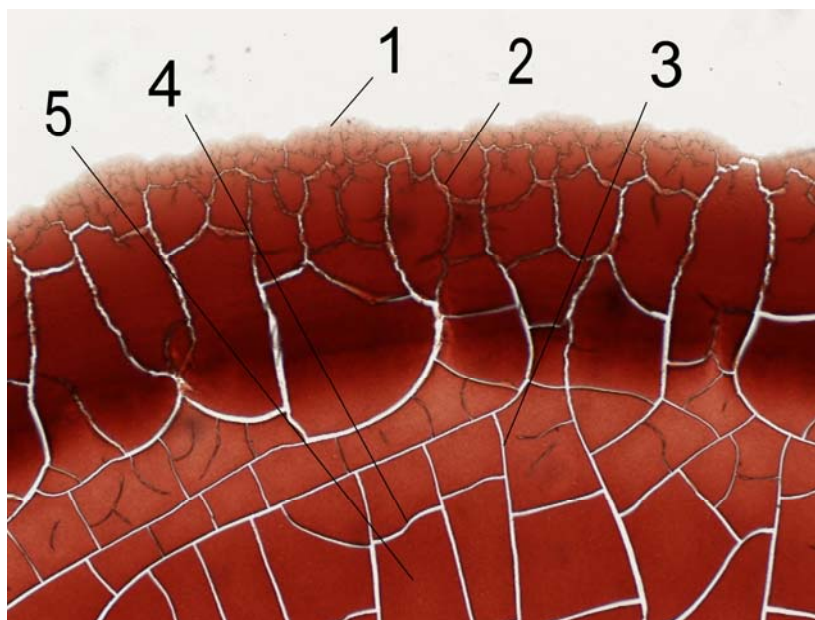


Рис. 1. Элементы тезиографии крови (увеличение×10).

1 – светлая краевая полоса, 2 – биокристаллоиды 1 порядка (ранние биокристаллоиды краевой зоны), 3 – центростремительные биокристаллоиды 2 порядка, 4 – биокристаллоиды 3 порядка, 5 – полигональная пластина

Микроскопическая оценка препарата производилась с использованием микроскопа МИКМЕД-6 (исследование объектов в проходящем свете) при увеличении в 100 раз и видимым полем зрения 0,2 см. Выбор одной-четвертой части микропрепарата для подсчета показателей осуществлялся на основе наиболее отчетливой визуализации анализируемых элементов тезиограммы. Документирование препаратов производилось в отделении патологической анатомии ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» с использованием цифрового фотоаппарата *NIKON DS-Fi1-L2* при увеличении в 5 и 10 раз [15].

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам. Обработка материала выполнена на основе пакета прикладных статистических программ «*Statgraphics 3.0*».

Результаты и их обсуждение. Выраженность границ краевой, средней и промежуточной зоны в тезиограмме отчетливо определяется у большинства женщин опытной (85,71±3,55%) и контрольной группы (80,41±4,05%, $P>0,05$). Не выявлено достоверных различий в слабой выраженности и невыраженности границ между основными зонами тезиограммы (7,14±2,61% – 12,37±3,36% и 7,14±2,61% – 7,22±2,64% соответственно, $P>0,05$).

Светлая краевая полоса, окаймляющая микропрепарат, присутствовала у подавляющего большинства женщин с миомой (91,84±2,78%) и у всех женщин-доноров (100±1,02%, $P<0,01$). Средняя ширина светлой краевой полосы была в 2,5 раза больше в опытной группе ($3,59±0,55×10^{-2}$ мм, $P<0,001$) по сравнению с контролем – $1,45±0,14×10^{-2}$ мм. Структурирование показателя у женщин с миомой и женщин-доноров показало, что в подгруппе ширины светлой краевой полосы более 0 до $1×10^{-2}$ мм включительно и в подгруппе более 1 до $2×10^{-2}$ мм включительно достоверно преобладают представители контрольной группы (0,0±1,01% – 55,67±5,07%, $P<0,001$ и 25,51±4,43% – 41,24±5,02% женщин, $P<0,05$ соответственно), а в подгруппах более 2 до $3×10^{-2}$ мм включительно, более 3 до $4×10^{-2}$ мм включительно и более $4×10^{-2}$ мм – обследуемые опытной группы (41,84±5,01% – 1,03±1,03%, $P<0,001$; 10,20±3,07% – 0,0±1,02%, $P<0,01$ и 14,29±3,55% – 2,06±1,45% женщин, $P<0,01$ соответственно).

Биокристаллоиды первого порядка присутствуют в микропрепаратах у подавляющего большинства обследуемых обеих групп (92,86±2,61% и 97,94±1,45% соответственно, $P>0,05$), тогда как их отсутствие зарегистрировано у в 3,5 раза большей доли женщин с миомой (7,14±2,61%), по сравнению с контролем (2,06±1,45%, $P>0,05$). Среднее количество биокристаллоидов первого порядка в одной четвертой части микропрепарата у женщин с миомой (75,97±3,99 единиц) в 3 раза превышало среднее количество биокристаллоидов первого порядка в контрольной группе (28,47±2,48 единиц, $P<0,001$). При анализе структуры количественного представительства биокристаллоидов первого порядка в одной четвертой части микропрепарата установлен выраженный статистически значимый перевес данных показателей у женщин с миомой в подгруппе более 40 до 60 единиц включительно (18,37±3,93%, $P<0,01$), более 60 до 80 единиц включительно (33,67±4,80%, $P<0,001$), более 80 до 100 единиц включительно (24,49±4,37%, $P<0,01$), более 100 единиц (9,18±2,93%, $P<0,01$) и устойчивую статистическую заниженность показателей в «младших» подгруппах: более 20 до 40 единиц включительно (6,12±2,43%, $P<0,001$) и более 0 до 20 единиц включительно (0,0±1,01% женщин, $P<0,001$). В группе женщин-доноров указанные выше показатели составили 4,12±2,03%, 0,0±1,02%, 10,31±3,10%, 0,0±1,02%, 26,80±4,52% и 56,70±5,06% женщин соответственно.

Учитывая закономерность уменьшения размеров составляющих типичного объекта при увеличении количества элементов, средняя ширина биокристаллоидов первого порядка в одной четвертой части микропрепарата женщин с миомой была соответственно в 3 раза менее ($0,23±0,03×10^{-2}$ мм, $P<0,001$), чем у женщин доноров ($0,66±0,03×10^{-2}$ мм). Причем структура ширины биокристаллоидов первого порядка у женщин с миомой полностью распределилась на подгруппу более 0 до $200×10^{-2}$ мм включительно (85,56±3,73%, в контроле – 9,47±3,02%, $P<0,001$) и подгруппу более 800 до $1000×10^{-2}$ мм включительно (14,40±3,72%, в контроле – 36,84±4,98%, $P<0,001$) при полном отсутствии обследуемых в остальных подгруппах сравнения (0,0±1,10%). В группе женщин-доноров зарегистрировано равномерное распределение показателей по подгруппам: более 200 до $400×10^{-2}$ мм включительно (10,53±3,17%, $P<0,01$), более 400 до $600×10^{-2}$ мм включительно (36,84±4,98%, $P<0,001$), более 600 до $800×10^{-2}$ мм включительно (4,21±2,07%, $P>0,05$), более $1000×10^{-2}$ мм (2,11±1,48% женщин, $P>0,05$).

Неслучайность существенных различий параметров биокристаллоидов первого порядка подтверждается особенностями формы биокристаллоидов в микропрепарате: среди женщин с миомой преобладают дугообразно вытянутые формы (55,60±5,27% против 29,50±4,70% в контроле, $P<0,001$), а среди женщин-доноров – прямолинейные формы (70,50±4,70% против 44,40±5,27% в опытной группе, $P<0,001$). Причем, если у большинства обследуемых опытной и контрольной группы биокристаллоиды первого порядка расположены друг за другом по порядку (64,44±5,07% и 74,70±4,48% соответственно, $P>0,05$) или с некоторыми элементами хаотичности (6,67±2,64% и 14,70±3,65% женщин соответственно, $P>0,05$), то полностью хаотичное расположение биокристаллоидов первого порядка наблюдалось у почти в 3 раза большей доли женщин с миомой (28,89±4,80%), чем в контрольной группе – 10,50±3,16% ($P<0,01$).

Присутствие биокристаллоидов второго порядка определялось у 85,70±3,55% женщин опытной и 100±1,02% контрольной группы ($P<0,001$). Отсутствие в микропрепарате биокристаллоидов второго порядка имело место только у женщин с миомой в 14,30±3,55% случаев ($P<0,001$). Причем при отсутствии существенной разницы среднего количества биокристаллоидов второго порядка в одной четвертой части микропрепарата между группами обследуемых (25,17±2,98×10⁻² мм в опытной и 21,58±0,51×10⁻² мм в контрольной группе, $P>0,05$) выявлены выраженные статистически значимые межгрупповые отличия в структуре показателя. Так, удельный вес женщин с миомой являлся преобладающим при количестве биокристаллоидов второго порядка в одной четвертой части микропрепарата до 10 единиц включительно (27,60±4,54% против 0,0±1,02% в контрольной группе, $P<0,001$) и более 30 единиц (12,20±3,32% и 6,19±2,46% соответственно, $P>0,05$), тогда как обратное соотношение показателей установлено при количестве биокристаллоидов второго порядка более 10 до 20 единиц включительно (39,80±4,97% и 57,73±5,04% соответственно, $P<0,05$) и более 20 до 30 единиц включительно (20,40±4,09% и 36,08±4,90% женщин соответственно, $P<0,05$).

Средняя ширина биокристаллоидов второго порядка у женщин с миомой (1,30±0,07×10⁻² мм, $P<0,01$) значительно превосходила таковую в контроле (0,97±0,10×10⁻² мм) за счет более высокого удельного веса ширины биокристаллоидов более 1 до 2×10⁻² мм включительно (41,67±5,41%, $P<0,001$) при более низком удельном весе биокристаллоидов второго порядка с размерами по ширине более 0 до 1×10⁻² мм включительно (57,14±5,43% женщин, $P<0,001$). В группе контроля указанные выше значения показателей составили 18,56±3,97% и 80,41±4,05% обследуемых соответственно. Ширина биокристаллоидов второго порядка в микропрепаратах более 2×10⁻² мм зарегистрирована в единичных случаях обеих групп (1,19±1,19% – 1,03±1,03% женщин соответственно, $P>0,05$).

Интересным наблюдением явилось отсутствие статистических различий в ширине средней зоны обследуемых опытной и контрольной группы, в которой формировались биокристаллоиды второго порядка: более 0 до 10×10⁻² мм включительно (14,30±3,55% и 24,74±4,40% соответственно, $P>0,05$), более 10 до 20×10⁻² мм включительно (24,50±4,37% и 16,49±3,79% соответственно, $P>0,05$), более 20 до 30×10⁻² мм включительно (20,40±4,09% и 30,93±4,72% соответственно, $P>0,05$), более 30 до 40×10⁻² мм включительно (17,30±3,84% и 22,68±4,27% соответственно, $P>0,05$), более 40×10⁻² мм (12,20±3,32% и 5,15±2,26% обследуемых соответственно, $P>0,05$). Указанное выше наблюдение подтверждается практически одинаковыми средними значениями ширины средней зоны полученных микропрепаратов опытной и контрольной группы женщин (26,12±2,08×10⁻² мм и 24,07±1,40×10⁻² мм соответственно, $P>0,05$).

Наличие в микропрепаратах биокристаллоидов третьего порядка было идентично таковому биокристаллоидов второго порядка: биокристаллоиды третьего порядка присутствовали у всех женщин-доноров (100±1,02%) и у 85,70±3,55% женщин с миомой ($P<0,001$). Следовательно, отсутствие биокристаллоидов третьего порядка в микропрепарате зарегистрировано только среди обследуемых опытной группы (14,30±3,55% женщин, $P<0,001$). Распределение обследуемых по количеству биокристаллоидов третьего порядка в одной четвертой части микропрепарата имело сходную структуру со структурой биокристаллоидов второго порядка в начале диапазона наблюдений: зарегистрирован значительно более высокий удельный вес женщин с миомой в подгруппе более 0 до 20 единиц включительно (43,88±5,04% против 16,49±3,79% в контроле, $P<0,001$) и значительно более низкий – в подгруппе более 20 до 40 единиц включительно (0,0±1,01% и 30,93±4,72% соответственно, $P<0,001$), более 40 до 60 единиц включительно (1,02±1,02% и 14,43±3,59% женщин соответственно, $P<0,001$). В верхних по значению показателя подгруппах распределение биокристаллоидов третьего порядка в одной четвертой части микропрепарата не имело определенных тенденций: более 60 до 80 единиц включительно (9,18±2,93% и 12,37±3,36% соответственно, $P>0,05$), более 80 до 100 единиц включительно (13,27±3,44% и 5,15±2,26% соответственно, $P<0,05$), более 100 единиц (18,37±3,93% и 20,62±4,13% женщин соответственно, $P>0,05$). Среднее количество биокристаллоидов третьего порядка в одной четвертой части микропрепарата среди женщин с миомой (46,71±5,78 единиц, $P<0,01$) было существенно ниже, чем в группе контроля (80,02±9,69 единиц), тогда как средняя ширина биокристаллоидов третьего порядка составила 0,95±0,09×10⁻² мм в опытной и 0,72±0,04×10⁻² мм в контрольной группе ($P<0,05$). Причем структура ширины биокристаллоидов третьего порядка сходно повторяла структуру ширины биокристаллоидов второго порядка: установлено существенное преобладание доли женщин-доноров при ширине биокристаллоидов третьего порядка более 0 до 1×10⁻² мм включительно (91,58±2,86% против 71,43±4,96% в опытной группе, $P<0,001$), а также доли женщин с миомой при ширине биокристаллоидов третьего порядка более 1 до 2×10⁻² мм включительно (25,0±4,75% против 8,42±2,86% в контроле, $P<0,01$). Ширина биокристаллоидов третьего порядка более 2 до 3×10⁻² мм включительно выявлена у 3,57±2,04% женщин с миомой и отсутствовала среди женщин-доноров (0,0±1,04%, $P>0,05$).

Полигональные пластины определялись у 100±1,02% женщин-доноров и большинства женщин с миомой матки (86,70±3,45%, $P<0,001$). Отсутствие полигональных пластин выявлено только у обследуемых опытной группы и зарегистрировано в 13,30±3,45% случаев ($P<0,001$). Установлены значительные отличия между средним количеством и средней площадью полигональных пластин в одной четвертой

части микропрепарата среди женщин опытной и контрольной группы: среднее количество полигональных пластин у женщин с миомой в 20 раз, а средняя площадь полигональных пластин – в 5 раз превышала данные показатели женщин-доноров ($335,39 \pm 42,76$ единиц – $14,53 \pm 0,65$ единиц и $76,22 \pm 6,82 \times 10^{-4}$ мм² – $14,83 \pm 1,35 \times 10^{-4}$ мм² соответственно, $P < 0,001$). Высокая достоверность различий количества полигональных пластин обусловлена четко ограниченной локализацией значений показателей женщин-доноров в пределах более 0 до 20 единиц включительно ($71,10 \pm 4,63\%$) и более 20 до 40 единиц включительно ($28,90 \pm 4,63\%$), тогда как соразмерные значения показателей у женщин с миомой в указанных выше подгруппах фактически отсутствовали ($0,0 \pm 1,01\%$ и $5,10 \pm 2,23\%$ обследуемых соответственно, $P < 0,001$). Основная доля женщин опытной группы по количеству полигональных пластин относилась к подгруппе с размерностью показателей более 100 единиц в одной четвертой части микропрепарата ($44,90 \pm 5,05\%$, $P < 0,001$) при бесспорном их преобладании по сравнению с контролем в подгруппе более 40 до 60 единиц включительно и более 60 до 80 единиц включительно ($13,27 \pm 3,44\%$ и $17,35 \pm 3,84\%$ женщин соответственно, $P < 0,001$). Структура площади полигональных пластин была сравнительно идентична структуре количества полигональных пластин: установлена преимущественная локализация практически всех женщин-доноров в подгруппе более 0 до 20×10^{-4} мм² включительно ($76,29 \pm 4,34\%$, $P < 0,001$) и более 20 до 40×10^{-4} мм² включительно ($21,65 \pm 4,20\%$, $P > 0,05$) при относительно увеличенном удельном весе противостоящих им женщин с миомой, особенно во второй подгруппе ($19,28 \pm 4,36\%$ и $27,71 \pm 4,94\%$ женщин соответственно). Сходной чертой также явилось существенное преобладание доли женщин с миомой в подгруппах верхнего диапазона структуры площади полигональных пластин – более 80 до 100×10^{-4} мм² включительно и более 100×10^{-4} мм² (по $24,10 \pm 4,72\%$, $P < 0,001$) при отсутствии противопоставления в контроле ($0,0 \pm 1,02\%$ обследуемых).

При расширенном анализе полигональных пластин установлены статистически достоверные различия в их форме, дополнительных пескообразных включениях и скоплении клеточных элементов в полигональных пластинах. Так, наиболее типичной и одинаково распространенной формой полигональных пластин микропрепаратов опытной и контрольной группы стала прямоугольная форма ($71,40 \pm 4,96\%$ – $70,10 \pm 4,67\%$ женщин соответственно, $P > 0,05$). Вместе с тем среди женщин с миомой в большей степени наблюдалась квадратная форма полигональных пластин ($13,10 \pm 3,70\%$ наблюдений, в контроле отсутствовала – $0,0 \pm 1,02\%$, $P < 0,001$) и одновременно все геометрические фигуры ($15,55 \pm 3,98\%$ женщин против $5,15 \pm 2,26\%$ в контроле, $P < 0,05$). С другой стороны, только среди женщин-доноров зарегистрирована овальная форма полигональных пластин ($22,68 \pm 4,27\%$, $P < 0,001$), отсутствующая у женщин с миомой ($0,0 \pm 1,18\%$ наблюдений). Причем при миоме удельный вес дополнительных пескообразных включений в 2 раза, а скопление клеточных элементов в полигональных пластинах в 5 раз превышали аналогичные показатели контрольной группы ($55,30 \pm 5,42\%$ – $28,90 \pm 4,63\%$ и $80,0 \pm 4,36\%$ – $15,50 \pm 3,69\%$ женщин соответственно, $P < 0,001$).

Слияние кристаллитов в одну точку в центре препарата наблюдалось у существенно большей доли женщин с миомой ($63,30 \pm 4,89\%$, $P < 0,01$), чем у женщин-доноров ($44,30 \pm 5,07\%$ микропрепаратов).

Заключение. Светлая краевая полоса, окаймляющая микропрепарат тезиограммы у женщин с миомой матки, достоверно шире таковой у женщин-доноров. Имеются статистически достоверные характерологические отличия биокристаллоидов первого порядка при миоме, которые свидетельствуют о повышенной кристаллизационной активности крови, наиболее вероятно, за счет эстроген-подобного эффекта. Предположение об эстроген-подобном эффекте в процессе кристаллизации высыхающей капли крови основывается на наличии в тезиографических препаратах женщин с миомой матки дугообразно вытянутых форм биокристаллоидов первого порядка, что имеет определенную морфологическую схожесть с начальной кристаллографической картиной слизи шейки матки при насыщении организма эстрогенами (феномен «папоротника»).

В средней зоне тезиограммы происходит выравнивание как собственно средних размеров ширины зоны между группами женщин с миомой и женщин-доноров, так и среднего количества биокристаллоидов второго порядка между группами обследуемых (по сравнению с шириной краевой зоны и средним количеством биокристаллоидов первого порядка соответственно). Также в средней зоне происходит статистически достоверное обратное-направленное изменение значений величины средней ширины биокристаллоидов второго порядка между группами женщин по сравнению с таковыми биокристаллоидов первого порядка.

Выявлены существенные статистические различия между группами обследуемых в количестве, ширине биокристаллоидов третьего порядка и их структуре, которые имели сходный характер распределения параметров, установленный для биокристаллоидов второго порядка. Имеет место полное завершение обратного-направленных изменений показателей количество-ширина биокристаллоидов первого-второго-третьего порядка по зонам тезиограммы, а также увеличенный разброс структуры значений данных показателей для биокристаллоидов третьего порядка при миоме матки.

Различия между женщинами с миомой и женщинами-донорами достигают максимальных величин (в 5-20 раз) при анализе среднего количества и средней площади полигональных пластин. Причем, если

контрольные значения показателей женщин-доноров статистически достоверно устойчиво группируются в нижних диапазонах их структуры, то при миоме матки спектр структуры количества полигональных пластин смещен в среднюю и высокую, а площади полигональных пластин – низкую и высокую части диапазона значений показателей (т.е. имеет место существенный разброс показателей полигональных пластин при миоме матки).

При миоме матки имеют место характерные изменения формы полигональных пластин, в 2-5 раз достоверное увеличение их качественного содержания в виде дополнительных пескообразных включений и скопления клеточных элементов в полигональных пластинах, а также существенно более выраженное слияние кристаллитов в одну точку в центре препарата у женщин с миомой матки.

Указанные выше особенности свидетельствуют о возможности формирования дополнительного патогенетического механизма развития миомы матки, реализующегося через ухудшение сосудистой-тканевой перфузии миометрия, возникновение гипоксии и застоя крови в матке. Данное предположение согласуется с точкой зрения Сидоровой И.С. (2002) о происхождении миоматозных узлов из миоцитов сосудистой стенки маточных сосудов [17].

Таким образом, сравнительная кристаллография крови женщин с миомой матки выявляет комплексные изменения тезиограммы при данной патологии, проявляющиеся достоверными различиями в количественных, структурных и качественных ее составляющих, что может быть использовано для ранней диагностики, контроля развития и скринингового выявления миомы матки.

Литература

1. Андюшкин А.И., Сапожников С.П., Карпунина А.В. Кристаллография биологических жидкостей // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 355–359.
2. Багаутдинов Ш.М., Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 15, № 4. С. 7–13.
3. Борисова О.Н., Беляева Е.А., Митюшкина О.А. Фрактальные подходы к тезиографическим исследованиям (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2015. № 2. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5206.pdf> (дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11946.
4. Волков В.Г., Павлов О.Г. Исследование методами системного анализа роли наследственной отягощенности гипертонической болезнью в возникновении гестозов // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 1. С. 92–94.
5. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А. Тезиография крови и биологических жидкостей. Тула: Тульский полиграфист, 2009. 244 с.
6. Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине // Бюллетень сибирской медицины. 2007. Т. 6, № 4. С. 80–85.
7. Митюшкина О.А. Возможности и перспективы тезиографии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 3. С. 139–145.
8. Овчинкин О.В., Овчинкина Т.В., Павлов О.Г. Персональное моделирование заболеваний сердечно-сосудистой системы с применением нейронных сетей и инструментальных средств // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 4. С. 41–43.
9. Павлов О.Г. Влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов с позиций системного анализа / Под ред. Агаркова Н.М., Волкова В.Г. Курск: Курский гос. технический ун-т, 2006. 236 с.
10. Павлов О.Г. Системное влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов: дисс.... д.м.н. Тула: Тульский государственный университет, 2006. 296 с.
11. Павлов О.Г. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 135–137.
12. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.
13. Павлов О.Г. Системный подход к анализу причин развития инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 74–75.
14. Павлов О.Г., Мартыанов Д.В. Системо-образующие факторы развития ранних послеродовых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 1. С. 23–25.
15. Приказ МЗ РФ от 09 января 1998 г. № 2. Об утверждении инструкций по иммуносерологии.
16. Приказ МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. № 364. Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов.

17. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: Мед. информ. агентство, 2002. 256 с.
18. Феофилова М.А. Значение кристаллографии крови для ранней диагностики миомы матки. URL: http://www.rusnauka.com/10_DN_2012/Medecine/8_102102.doc.htm.
19. Феофилова М.А. Тезиография крови здоровых женщин // Вестник службы крови России. 2013. № 1. С. 16–19.
20. Феофилова М.А., Павлов О.Г. Тезиографические исследования в медицине сегодня. 10 Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых ученых по медицине. Сб. материалов. Тула, 2011. С. 74–76.
21. Чашечкин Ю.Д. Природа формирования структур в неоднородных жидкостях. Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения. Сборник научных трудов второй Всероссийской научно-практической конференции. 22-23 ноября 2001. Москва: Российский НИИ геронтологии МЗ РФ. 2001. С. 5–7.

References

1. Andyushkin AI, Sapozhnikov SP, Karpunina AV. Kristallografiya biologicheskikh zhidkostey [Crystallography of biological fluids]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013;3:355-9. Russian.
2. Bagautdinov ShM, Kidalov VN, Khadartsev AA. Postoyanstvo nepostoyannogo v tezigrammakh preparatov krovi (k standartizatsii issledovaniy kristallizatsii biologicheskikh zhidkostey) [Persistence in non-permanent tezigrammah blood products (standardization studies of crystallization of biological fluids)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;15(4):7-13. Russian.
3. Borisova ON, Belyaeva EA, Mityushkina OA. Fraktal'nye podkhody k teziograficheskim issledovaniyam (kratkiy obzor literatury) [Fractal approaches to research thesiographic research (brief literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Jun 30]:2[about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5206.pdf>. DOI: 10.12737/11946.
4. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchennosti gipertonicheskoy bolezn'yu v voznikovenii gestozov [Study of the hereditary predisposition to hypertension diseases and medical-social factors influence in gestosis development by methods of the system analysis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;13(1):92-4. Russian.
5. Kidalov VN, Khadartsev AA. Teziografiya krovi i biologicheskikh zhidkostey [Teziografiya blood and biological fluids]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2009. Russian.
6. Maksimov SA. Morfologiya tverdoy fazy biologicheskikh zhidkostey kak metod diagnostiki v meditsine [The morphology of the solid body fluids as a diagnostic method in medicine]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2007;6(4):80-5. Russian.
7. Mityushkina O.A. Vozmozhnosti i perspektivy teziografii (obzor literatury) [Possibilities and particular features of thesiography (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(3):139-45. Russian.
8. Ovchinkin OV, Ovchinkina TV, Pavlov OG. Personal'noe modelirovanie zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy s primeneniem neyronnykh setey i instrumental'nykh sredstv [Personal modeling of cardiovascular diseases with application of neuronal networks and instruments]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):41-3. Russian.
9. Pavlov OG. Vliyanie nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techenie beremennosti i iskhod rodov s pozitsiy sistemnogo analiza [The influence of genetic predisposition to somatopsychology and medico-social factors on the course of pregnancy and outcome of labor from the standpoint of system analysis]. Kursk: Kursk State Technical University; 2006. Russian.
10. Pavlov OG. Sistemnoe vliyanie nasledstvennoy predraspolozhennosti k somatopatologii i mediko-sotsial'nykh faktorov na techenie beremennosti i iskhod rodov [The systemic impact of the hereditary predisposition to somatic pathology and medico-social factors on the course of pregnancy and birth outcomes] [dissertation]. Tula (Tula region): Tula State University; 2006. Russian.
11. Pavlov OG. Sistemnoe issledovanie mediko-sotsial'noy determinatsii gestoza [System analysis of medico-social gestosis determination]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):74-5. Russian.
12. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situacionnogo upravleniya v social'no-medicinskoj sfere [Applied situational management in the socio-medical field.]. Staryj Oskol: TNT; 2009. Russian.
13. Pavlov OG. Sistemnyy podkhod k analizu prichin razvitiya infektsiy u novorozhdennykh v rannem neonatal'nom periode [System analysis of newborns infections reasons in early neonatal period]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):74-5. Russian.
14. Pavlov OG, Mart'yanov DV. Sistemo-obrazuyushchie faktory razvitiya rannikh poslerodovykh infektsiy [Systemic factors of female infections in early post delivery periods]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(1):23-5. Russian.

15. Prikaz MZ RF ot 09 yanvarya 1998 g. № 2. Ob utverzhdenii instruktsiy po immunoserologii [Order of Ministry of Health Russian Federation from 1998 January 09 № 2. On approval of the immunoserologi instructions]. Russian.

16. Prikaz MZ RF ot 14 sentyabrya 2001 g. № 364. Ob utverzhdenii poryadka meditsinskogo obsledovaniya donora krovi i ee komponentov [Order of Ministry of Health Russian Federation from 2001 September 14 № 364. On approval of the procedure of medical examination of donor blood and its components]. Russian.

17. Sidorova IS. Mioma matki (sovremennye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya) [Uterine fibroids (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment)]. Moscow: Med inform Agency; 2002. Russian.

18. Feofilova MA. Znachenie kristallografii krovi dlya ranney diagnostiki miomy matki [The value of crystallography blood for early diagnosis of uterine fibroids]. 2012. Russian. Available from: http://www.rusnauka.com/10_DN_2012/Medecine/8_102102.doc.htm.

19. Feofilova MA. Teziografiya krovi zdorovykh zhenshchin [Tesiography of healthy female's blood]. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2013;1:16-9.

20. Feofilova MA, Pavlov OG. Teziograficheskie issledovaniya v meditsine segodnya [Tesiography's researches in medicine today] 10 Vserossiyskaya universitetskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchenykh po meditsine: Proceedings of the nauchnoy konferentsii TULGU. Tula: TULGU; 2011. Russian.

21. Chashechkin YuD. Priroda formirovaniya struktur v neodnorodnykh zhidkostyakh. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey v diagnostike i kontrole effektivnosti lecheniya [The nature of the structure formation in heterogeneous fluids. The morphology of the biological fluids in the diagnosis and monitoring of treatment effectiveness]: Proceedings of the 2 Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2001 November 22-23. Moscow: Rossiyskiy NII gerontologii MZ RF. 2001. Russian.

Библиографическая ссылка:

Феофилова М.А., Ластовецкий А.Г., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Сравнительная кристаллография крови женщин с миомой матки и женщин-доноров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-12.pdf> (дата обращения: 08.11.2016). DOI: 10.12737/22632.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ СРЕДИ ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

А.Н. АРХАНГЕЛЬСКАЯ^{**}, В.О. САМУСЕНКОВ^{*}, Е.И. САМУСЕНКОВА^{**}, О.И. САМУСЕНКОВ^{***},
Е.В. РОГОЗНАЯ^{****}, Н.Г. ИГНАТОВ^{****}, К.Г. ГУРЕВИЧ^{**}

**Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова,
ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, 119992, Россия*

***Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И.Евдокимова,
ул. Делегатская, д.20, стр. 1 Москва, 127473, Россия*

****Московский Государственный Технологический Университет «СТАНКИН»,
Вадковский пер., д.1, Москва, 101472, Россия*

*****Учебно-методический полигон внедрения новых образовательных технологий, ЧУПОО
Фармацевтический колледж «Новые знания», Новочеркасский бульвар, д.20, к.5, Москва, 109651, Россия*

Аннотация. Цель исследования: определить и изучить влияние различных факторов на распространённость избыточной массы тела и ожирения среди лиц опасных профессий.

Объектом исследования являются пожарники-спасатели и спецназовцы подразделения внутренних войск МВД. Использовались методики вычисления роста-весовых показателей тела человека. По итогам первичных результатов работы доказано, что профессиональная деятельность связана с риском развития изменений массы тела. По показателям объём талии, бедер, индекса массы тела и жировой массы работники «Защиты» имеют достоверно большие показатели, чем все другие обследованные ($p < 0,05$). Подобные различия связаны с профессиональным отбором служащих. Их профессиональная деятельность обусловлена риском развития изменений массы тела.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, ожирение, масса тела, опасные профессии, профессиональный отбор.

INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON PREVALENCE OF EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY AMONG PERSONS OF DANGEROUS PROFESSIONS

A.N. ARKHANGELSKAYA^{**}, V. O. SAMUSENKOV^{*}, E.I. SAMUSENKOVA^{**},
O.I. SAMUSENKOV^{***}, E.V. ROGOZNAYA^{****}, N.G. IGNATOV^{****}, K.G. GUREVICH^{**}

**First Moscow State Medical University of I. M. Sechenov, Trubetskaya St., 8, p. 2, Moscow, 119992, Russia*

***Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov,
Delegatskaya St., 20, p. 1 Moscow, 127473, Russia*

****Moscow State Technological University «STANKIN», Vadkovsky St., 1, Moscow, 101472, Russia*

*****Educational and methodical ground of introduction of the new educational technologies ChUPOO
Pharmaceutical college «New Knowledge», Novocherkassky Boulevard, 20/5, 109651, Moscow, Russia*

Abstract. Research objective: to define and study influence of various factors on prevalence of excess body weight and obesity among persons of dangerous professions.

Object of research are firemen-rescuers and members of special army of division of internal troops of the Ministry of Internal Affairs. Techniques of calculation of height and weight indicators of a body of the person were used. Following the results of primary results of work it is proved that professional activity is connected with risk of development of changes of body weight. On indicators of OTB, IMT and fatty weight workers of "Zentros pas" have authentically big indicators than all another surveyed ($p < 0,05$). Similar distinctions are connected with professional selection of employees. Their professional activity is caused by risk of development of changes of body weight.

Key words: emergency situation, obesity, body weight, dangerous professions, professional selection.

Введение. По данным Национальной ассоциации противопожарной защиты США, в структуре заболеваемости пожарных 65-70% болезней приходится на сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено специфическими условиями и высокой напряженностью их труда [7]. При этом было установлено, что 80% пожарных имели избыточный вес или страдали ожирением [8].

Пожарные и полицейские являются одной из преобладающих групп, имеющих профессиональный риск развития ожирения [6]. Отмечено, что лица опасных профессий являются категорией риска, они постоянно подвержены стрессам, имеют неправильное питание, ненормированный график работы. Ме-

таблические изменения, имеющие место при ожирении, являются ключевыми звеньями в патогенетических механизмах повышения артериального давления, а среди лиц с избыточной массой тела артериальная гипертензия встречается в 5-6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом [3]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертей во время дежурства среди пожарных [8].

Нарушение массы тела у лиц опасных профессий может приводить к возникновению хронических неинфекционных заболеваний, сказывается на качестве, эффективности и безопасности при выполнении работ, а в отдельных случаях, к профессиональной непригодности, следовательно, к потере высококвалифицированных сотрудников. Поэтому проблема сохранения здоровья и профессионального долголетия профессиональных спасателей и пожарных чрезвычайно актуальна.

Как правило, устанавливают факт избыточности массы тела человека на основании измерения роста-весовых параметров и вычисления *индекса массы тела* (ИМТ). Для мужчин среднего возраста интервал нормальных значений ИМТ по классификации ВОЗ ограничен значениями 18,5 и 25 кг/м². Значения ИМТ ниже 18,5 кг/м² интерпретируются как недостаточная масса тела, а свыше 25 кг/м² – как избыточная, свыше 30 кг/м² – как ожирение [5]. Однако возможность использования критерия ИМТ ограничена, например, у лиц, имеющих специальную физическую подготовку, к которым относят пожарные [4].

Более широкие возможности для ранней диагностики избыточной массы тела и ожирения, выявления причин снижения работоспособности и рисков развития хронических неинфекционных заболеваний, предоставляет метод *биоимпедансного анализа состава тела* (БИА). На сегодняшний день БИА является информативным методом оценки компонентного состава тела человека с возможностью автоматизированного сбора и обработки данных, с помощью которого можно оценивать уровень физической формы, в том числе и у лиц опасных профессий [5]. В рамках этого метода определяются *процентная доля жировой массы тела* (%ЖМТ), *скелетно-мышечная масса* (СММ) и *процентная доля активной клеточной массы в тощей массе* (%АКМ). Оценка жировой массы позволяют избежать постановки ложного диагноза ожирения при высоких значениях ИМТ, обусловленных избыточным развитием не жировой, а скелетно-мышечной ткани. По параметрам скелетно-мышечной массы судят о физическом развитии индивида. Доля %АКМ имеет высокие значения корреляционных связей с оценками двигательной активности и физической работоспособности [4].

Между тем, сравнительное изучение распространенности нарушений массы тела у лиц опасных профессий в зависимости от рода профессиональной деятельности, а также их взаимосвязей с хроническими неинфекционными заболеваниями могли бы стать основой для совершенствования и поддержания высокого уровня физической формы сотрудников заинтересованных в этом государственных и муниципальных служб. Поскольку такие исследования в нашей стране не проводились, это обусловило актуальность настоящей работы.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли мужчины опасных профессий в возрасте 20-60 лет: 96 пожарных-спасателей, проходивших обследование в ВЦМК «Защита» (Москва); 57 пожарных-спасателей на базе центрального аэромобильного отряда «Центроспас» (Жуковский, Московская область), 151 спецназовец подразделения внутренних войск МВД (Центральная часть РФ). Все участники подписали письменное добровольное информированное согласие на обследование. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ.

Измерения роста проводились ростомером Диакомс, веса – весами *Omron*, обхватов талии и бедер – мерной лентой. Точность измерения составила $\pm 0,5$ см, ± 100 г.

Оценка параметров состава тела осуществлялась по стандартной тетраполярной интегральной методике, с использованием БИА с программным обеспечением АВС-01 «Медасс». Все параметры состава тела, границы интервалов нормальных значений автоматически рассчитывались специализированным программным обеспечением [4].

Процедура БИА выполняется в положении пациента лежа на спине. Одноразовые электроды устанавливали на кисти и стопе правых конечностей. Длительность измерений параметров импеданса составляет 1-2 секунды, общая длительность исследования – 2-3 минуты. Определяли следующие параметры: ИМТ, *жировая масса тела* (ЖМТ), *безжировая (тощая) масса* (БМТ), *активная клеточная масса* (АКМ), *процентное содержание жира в теле* (%ЖМТ), *процентное содержание активной клеточной массы* (АКМ%), *скелетно-мышечная масса* (СММ).

Частотный анализ и визуализация результатов проводились в программе *MS Excel 2010*, 95% доверительные интервалы частот рассчитывались с помощью нормограмм [1].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе данной части исследования нас заинтересовало, какие из факторов могут быть взаимосвязаны с развитием избытка массы тела и ожирения у лиц опасных профессий. Для ответа на данный вопрос был проведен однофакторный анализ (табл. 1). Основными факторами, связанными с развитием избыточной массы тела являлись: возраст и место работы. В последнем случае, вероятно, решающее значение имеет характер служебной нагрузки, однако данный во-

прос нуждается в дальнейшем изучении. Необходимо отметить, что других значимых факторов, оказывающих достоверное влияние ($p < 0,05$) на композитный состав лиц опасных профессий, выявлено не было.

Таблица 1

Выявление факторов, связанных с композитным составом тела лиц опасных профессий

Основные изучаемые параметры	Возраст		Место работы	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
ОТБ	17,123*	<0,0001	35,456*	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	2,7797*	0,017	1,729	0,16056
Жировая масса, кг	13,187*	0<0,0001	17,296*	<0,0001
Тощая масса, кг	1,657	0,1442	45,704*	<0,0001
Активная костно-мышечная масса, кг	1,660	0,1434	43,290*	<0,0001
Скелетно-мышечная масса, кг	3,656*	0,0030	61,511*	<0,0001
Общая вода, кг	1,655	0,1448	45,653*	<0,0001
Внеклеточная вода, кг	1,728	0,1274	26,484*	<0,0001
Внутриклеточная вода, кг	1,6393	0,1488	59,748*	<0,0001
Минеральная масса, кг	1,768	0,1185	23,189*	<0,0001
Масса мягких тканей, кг	1,649	0,146	49,583*	<0,0001
Масса костей, кг	1,823	0,107	18,282*	<0,0001

Примечание: *F* – величина критерия Фишера, *p* – уровень достоверности; * – $p < 0,05$

Мы провели детальное изучение влияния возраста на изучаемые методом биоимпеданса параметры (табл. 2). Чтобы исключить влияние гендерного фактора, мы анализировали данные, полученные только у мужчин. *Объем талии, бедер* (ОТБ) увеличивается с возрастом: у 50-летних – на 11% больше, чем у 20-летних, у 30-летних и 40-летних указанный параметр не отличается.

Таблица 2

Связь возраста с композитным составом тела у мужчин опасных профессий

Основные изучаемые параметры	Возраст, лет			
	20-29	30-39	40-49	50-59
Группа	1	2	3	4
ОТБ	0,852±0,054 ^{2,4,3}	0,893±0,052 ^{1,4}	0,901±0,076 ¹	0,950±0,074 ^{1,2}
ИМТ, кг/м ²	25,31±9,05	27,25±3,79	27,34±3,87	28,49±3,56
Жировая масса, кг	16,80±0,73 ^{2,3,4}	22,51±0,74 ¹	22,68±0,82 ¹	24,57±0,75 ¹
Тощая масса, кг	60,02±0,73 ⁴	61,57±1,07	60,58±0,93	63,21±0,85 ¹
Активная костно-мышечная масса, кг	35,97±0,45	36,55±0,71	35,25±0,58	35,82±0,50
Скелетно-мышечная масса, кг	31,93±0,48 ^{3,4}	31,31±0,62	30,14±0,58 ¹	30,56±0,49 ¹
Общая вода, кг	43,94±0,51 ⁴	45,07±1,07	44,33±1,06	46,26±0,62 ¹
Внеклеточная вода, кг	17,27±1,94	17,71±2,94	17,47±2,33	17,95±2,39
Внутриклеточная вода, кг	26,66±0,32 ⁴	27,36±0,99	26,97±0,43	28,31±0,39 ¹
Минеральная масса, кг	3,14±0,035	22±0,053	3,18±0,041	3,26±0,043
Масса мягких тканей, кг	0,596±0,007 ⁴	0,611±0,011	0,601±0,090	0,629±0,085 ¹
Масса костей, кг	2,55±0,28	2,61±0,42	2,58±0,33	2,63±0,35

Примечание: ^{1, 2, 3, 4} – отличия от соответствующей группы ($p < 0,05$)

ИМТ достоверно ($p > 0,1$) не меняется с возрастом, хотя у 20-летних он несколько ниже, чем у лиц старших возрастных групп. Как следует из результатов биоимпедансного анализа, у 20-летних содержание жировой массы в 1,3-1,5 раза ниже, чем у 30-50-летних ($p < 0,05$).

Встает естественный вопрос: как место работы (характер служебной и тренировочной нагрузки) влияет на исследованные параметры? Как следует из табл. 3, наблюдаются достоверные различия по ОТБ, ИМТ, жировой массе и массе костей. Мы не можем сказать точно: связаны ли они с профессиональным отбором или же являются следствием профессиональной деятельности.

Связь места работы с композитным состав тела у мужчин опасных профессий

Основные изучаемые параметры	Место работы		
	Защита	Центроспас	Спецназ
Группа	1	2	3
ОТБ	0,971±0,064 ^{2,3}	0,911±0,075 ^{1,3}	0,861±0,044 ^{1,2}
ИМТ, кг/м ²	30,09±3,99 ^{2,3}	27,37±3,87 ^{1,3}	25,66±4,40 ^{1,2}
Жировая масса, кг	25,81±5,56 ^{2,3}	21,88±4,04 ^{2,3}	16,85±5,06 ^{1,2}
Тощая масса, кг	62,45±6,26	61,93±11,20	61,93±6,15
Активная костно-мышечная масса, кг	36,58±4,20	36,35±7,14	36,99±4,19
Скелетно-мышечная масса, кг	45,70±4,58	45,33±4,14	45,34±4,19
Общая вода, г	17,77±1,90	17,82±3,02	17,74±1,84
Внеклеточная вода, кг	27,95±2,70	27,60±5,23	27,60±2,68
Внутриклеточная вода, кг	3,229±0,035	3,243±0,054	3,230±0,033
Минеральная масса, кг	0,621±0,061	0,615±0,011	0,615±0,060
Масса мягких тканей, кг	2,608±0,129	2,628±0,345	2,615±0,268
Масса костей, кг	0,911±0,029 ³	0,911±0,043 ³	0,86±0,028 ^{1,2}

Примечание: ^{1, 2, 3} – отличия от соответствующей группы ($p < 0,05$)

Видно, что по показателям ОТБ, ИМТ и жировой массы работники «Защиты» имеют достоверно большие показатели, чем все остальные обследованные. Более того, эти показатели у них выходят за пределы нормативных значений [4]. Таким образом, работников «Защиты» условно можно отнести к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Масса костей у пожарных-спасателей на 6% больше, чем у спецназовцев. Подобные отличия вряд ли можно связать с физической нагрузкой (тем более, что по скелетно-мышечной и активной костно-мышечной массе отличий не было). Скорее всего, подобные различия связаны с профессиональным отбором, хотя данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, нами доказано, что профессиональная деятельность связана с риском развития изменений массы тела.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.
3. Кононова Е.С. Клинико-функциональные особенности больных артериальной гипертензией в зависимости от величины массы тела: автореф. дис... канд. мед. наук. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. 2010. 22 с.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
5. Руднев С.В., Соболева Н.П. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. 493 с.
6. Exploring Occupational and Behavioral Risk Factors for Obesity in Firefighters: A Theoretical Framework and Study Design / Choi B., Schnall P., Dobson M., Israel L. [et al.] // Safety and health work. 2011. № 2(4). P. 301.
7. Overweight and obesity in UK firefighters / Munir F., Clemes S., Houdmont J. [et al.] // Oxford journals occupational medicine. 2012. №62. P. 362–365.
8. Physician weight recommendations for overweight and obese firefighters, United States, 2011-2012 / Wilkinson M.L., Brown A.L., Poston W.S. [et al.] // Preventing chronic disease. 2012. №11. P.116.

References

1. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]. Moscow: Praktika; 1998. Russian.
2. Dedov II, Mel'nichenko GA. Ozhirenije: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2006. Russian.

3. Kononova ES. Kliniko-funktsional'nye osobennosti bol'nykh arterial'noy gipertenzii v zavisimosti ot velichiny massy tela [Clinical and functional features of hypertensive patients depending on the body weight] [dissertation]. Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya «Smolenskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Federal'nogo agentstva po zdravookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu; 2010. Russian.
4. Nikolaev DV, Smirnov AV. Bioimpedansnyy analiz sostava tela cheloveka [Bioimpedance analysis of human body composition]. Moscow: Nauka; 2009. Russian.
5. Rudnev SV, Soboleva NP. Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naseleniya Rossii [Bioimpedance study of the composition of Russia's population body]. Moscow: RIO TsNII OIZ; 2014. Russian.
6. Choi B, Schnall P, Dobson M, Israel L, et al. Exploring Occupational and Behavioral Risk Factors for Obesity in Firefighters: A Theoretical Framework and Study Design. *Safety and health work*. 2011;2(4):301.
7. Munir F, Clemes S, Houdmont J, et al. Overweight and obesity in UK firefighters. *Oxford journals occupational medicine*. 2012;62:362-5.
8. Wilkinson ML, Brown AL, Poston WS, et al. Physician weight recommendations for overweight and obese firefighters, United States, 2011-2012. *Preventing chronic disease*. 2012;11:116.

Библиографическая ссылка:

Архангельская А.Н., Самусенков В.О., Самусенкова Е.И., Самусенков О.И., Rogoznaya E.B., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г. влияние различных факторов на распространенность избыточной массы тела и ожирения среди лиц опасных профессий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-13.pdf> (дата обращения: 08.11.2016). DOI: 12737/23042.

УДК: 612.018

**КОМПЬЮТЕРНАЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ, ГИПОТИРЕОЗОМ**

А.М. САМСОНОВА, А.В. ЛЕВИН, Н.А. ГАВРИЛОВА

Медицинский университет «РЕАВИЗ» Минздрава России, ул Чапаевская, 227, Самара, 443001, Россия
ООО «Клиника компьютерной рефлексотерапии», ул. Фрунзе, 128, Самара, 443010, Россия

Аннотация. Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста. Назначаемая заместительная гормональная терапия имеет симптоматическую направленность и обладает, в 43% случаев, рядом побочных эффектов. Недостатком заместительной гормональной терапии является отсутствие направленного воздействия на активность и выраженность аутоиммунного процесса, степень деструкции тиреоидной ткани, что приводит к прогрессированию склеротических изменений щитовидной железы. Это обуславливает необходимость пожизненного, непрерывного лечения и постепенного увеличения дозы тиреоидных гормонов. Все это приводит к необходимости поиска новых, как медикаментозных, так и немедикаментозных методов восстановительного лечения хронического аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза. Одним из немедикаментозных методов восстановительного лечения данного заболевания является рефлексотерапия (компьютерная рефлексотерапия), обладающая иммуномодулирующим эффектом, что приводит к восстановлению регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета, оказывая воздействие на основные звенья патогенеза хронического аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза. Проведенная сравнительная оценка применения метода компьютерной рефлексотерапии в восстановительном лечении пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом показала, ее высокую эффективность, что выражается в ранних сроках купирования клинических проявлений заболевания, снижении дозировки применяемой заместительной гормональной терапии, в восстановлении гормонального статуса и снижении активности аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Ключевые слова: хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, рефлексотерапия, компьютерная рефлексотерапия.

**COMPUTER REFLEXOTHERAPY IN THE REHABILITATIVE TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS, HYPOTHYROIDISM**

A.M. SAMSONOVA, A.V. LEVIN, N.A. GAVRILOVA

Medical University "REAVIZ" Russian Ministry of Health, St. Chapaevskaya, 227, Samara, 443001, Russia
LLC "Computer Clinic reflexology", ul. Frunze, 128, Samara, 443010, Russia

Abstract. Chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism is a common thyroid disease of women of reproductive age. Prescribed hormone replacement therapy has symptomatic orientation and in 43% of cases it has a number of side effects. A disadvantage of hormone replacement therapy is the lack of directional effects on the activity and severity of the autoimmune process, the degree of destruction of thyroid tissue, which leads to the progression of sclerotic changes of the thyroid gland. It causes the necessity of whole-life-long treatment and gradual increase of dose of thyroid hormones. It is necessary to search for both new drug and non-drug methods of rehabilitation treatment of chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism. One of the non-drug methods of rehabilitation treatment of this disease is reflexology (computer reflexology) with immune-modulate effect that leads to the restoration of the regulation of cellular and humoral immunity, affecting the main stages of pathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism. Comparative assessment of reflexotherapy application for the rehabilitative treatment of patients with chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism revealed its high efficiency, which is expressed in early stages of relief of clinical manifestations of the disease, reducing the dosage of hormone replacement therapy, restoration of hormonal status and reduced activity of autoimmune process in the thyroid gland.

Key words: chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, reflexotherapy, computer reflexotherapy.

Введение. Распространенность хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) в мире составляет 3-11%, в Российской Федерации он регистрируется у 2% взрослого населения, причем, чаще болеют женщины репродуктивного возраста, от 25 до 45 лет, но в последнее время данная патология отмечается и в более молодом возрасте [5, 6].

Первичные нарушения иммунорегуляции, возникающие на фоне имеющейся генетической предрасположенности в сочетании с неспецифическим влиянием факторов внешней среды на иммунную систему, являются основной причиной развития ХАИТ [1]. В результате нарушения иммунорегуляции возникает дефицит *T*-лимфоцитов – супрессоров, что способствует появлению и выживанию «запрещенного» клона *T*-лимфоцитов-киллеров, разрушающих тиреоциты. В результате их гибели высвобождаются тиреоглобулин и тиреопероксидаза, которые стимулируют выработку *B*-лимфоцитами антител. Совместно с *T*-лимфоцитами-киллерами, эти антитела усиливают агрессивное воздействие на тиреоциты, усугубляя уже имеющиеся структурные нарушения щитовидной железы, нарушение структуры которой неизбежно приводит к нарушению ее функциональной активности. Кроме того, *B*-лимфоциты, активизированные *T*-лимфоцитами-хелперами, вырабатывают антитела к рецепторам ТТГ, которые блокируют рецепторы тиреоцитов. В результате снижается синтез тиреоидных гормонов, что приводит к дальнейшей дисфункции щитовидной железы [2, 3].

ХАИТ является одной из основных причин развития гипопункции щитовидной железы – гипотиреоза, который в свою очередь способствует развитию таких заболеваний, как – инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, аритмии, нарушению репродуктивной функции, неврозам, дислипидемии, нарушениям функции печени. У женщин, страдающих гипотиреозом, чаще рождаются дети с врожденным гипотиреозом, который часто приводит к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем, к развитию умственной отсталости, задержке психофизического развития ребенка [12, 13].

Вследствие этого ХАИТ представляет значимую медико-социальную проблему, требующую радикальных мер ее устранения, поэтому лечение ХАИТ с целью восстановления структуры и функции щитовидной железы, профилактики гипотиреоза – остается актуальным в клинической практике [15].

Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, в настоящее время патогенетической терапии ХАИТ не существует. Заболевание имеет тенденцию к прогрессированию, усугубляя тем самым уже имеющиеся нарушения в организме. *Заместительная гормональная терапия* (ЗГТ) является основным методом выбора лечения ХАИТ, гипотиреоза [4, 14]. Недостатком заместительной гормональной терапии является отсутствие направленного воздействия на активность и выраженность аутоиммунного процесса, степень деструкции фолликулярного эпителия, что приводит к прогрессированию склеротических изменений щитовидной железы. Это обуславливает необходимость постепенного увеличения дозы тиреоидных гормонов и непрерывного лечения. Кроме того, в 43% случаях ЗГТ оказывает побочные эффекты, способствующие развитию инфаркта миокарда, атеросклероза аорты, нарушений сердечного ритма и нарушению репродуктивной функции [7, 9], что в свою очередь диктует необходимость поиска новых, как медикаментозных, так и немедикаментозных методов восстановительного лечения ХАИТ.

Одним из таких немедикаментозных методов восстановительного лечения ХАИТ, гипотиреоза является метод рефлексотерапии и, в частности его разновидность, – *компьютерная рефлексотерапия* (КРТ). Рефлексотерапия, обладая иммуномодулирующим эффектом, оказывает целенаправленное воздействие на иммуногенез и иммунокомпетентные органы, тем самым воздействует на основные звенья патогенеза заболевания, позволяет восстановить адаптационные механизмы, в том числе и функцию иммунной системы, что приводит к восстановлению регуляции клеточной и гуморального иммунитета, снижению активности аутоиммунного процесса, что способствует восстановлению структуры и функции щитовидной железы, сохранению ее функционального потенциала.

Цель исследования – провести сравнительный анализ применения методов рефлексотерапии в восстановительном лечении пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. Основу наших наблюдений составили данные клинического и лабораторно-инструментального обследования 105 пациентов с диагнозом ХАИТ, гипотиреоз, находившихся в 2013-2014 годах на амбулаторном лечении в дневном стационаре в Клинике компьютерной рефлексотерапии г. Самара. Все обследованные нами пациенты поступали на лечение с уже установленным диагнозом в результате ранее проведенного стационарного обследования. Клинико-инструментальное обследование всех пациентов проводилось как при поступлении в клинику, так и в динамике лечения.

Все обследованные лица были женщины в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $32 \pm 8,5$), с анамнезом заболевания не менее пяти лет и приемом заместительной гормональной терапии («Л-тироксин» в суточной дозе 50-75 мкг) не менее 3-х лет.

Пациентки были разделены на 3 группы. После верификации диагноза распределение больных по группам проводилось слепым случайным методом. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование проведено на трех группах пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, клиническим симптомам. В первую группу вошли 35 пациенток, получавших классическую рефлексотерапию, проводимую на фоне ЗГТ. Акупунктура проводилась по отработанным схемам лечения, предложенным И.З. Самосюком, В.П. Лысенюком (2004), в которых использовались следующие корпоральные точки воздействия: *TE22, TE17, TE10, TE9, TE5, ST44, ST36, ST34, ST13, SP6, GB34, GB6, GB2, HT7, BL43, SI15, LU2*, акурикулярные точки: 45,55,22,37,34 [10]. Вторую группу составили 34 обследованных лица, которым

проводилась компьютерная рефлексотерапия на фоне заместительной гормональной терапии. Составление индивидуального плана лечения и подбор рецептуры акупунктурных точек на каждом сеансе осуществлялся под контролем электропунктурной диагностики по методу И. Накатани. В третью (контрольную) группу вошли 36 пациенток, получавших только традиционную ЗГТ. От больных первой и второй групп было получено согласие на проводимое лечение. Критерием включения в группы исследования являлось наличие у пациентов ХАИТ, гипотиреоза. Критериями исключения являлось наличие узловых образований в щитовидной железе, патология гипофиза, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем в стадии декомпенсации.

Обследование пациентов проводили в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения, принятыми в эндокринологии с включением клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Для определения гормонального статуса проводилось обследование уровня свободного тироксина (*T4* свободного), *тиреотропного гормона* (ТТГ), для определения активности аутоиммунного процесса – уровень титра *антител к тиреопероксидазе* (АТ-ТПО), к *тиреоглобулину* (АТ-ТГ). Контроль значений ТТГ, *T4* свободного проводился через 1 мес после первого курса лечения и через 1 мес после окончания 2 курса лечения. Контроль уровня антител АТ-ТПО и АТ-ТГ проводился через 1 мес после окончания 2 курса лечения.

Для определения индивидуальной тактики и составления индивидуального плана лечения всем пациентам проводится ежедневно электропунктурное обследование по методу И. Накатани. Это обследование позволяет выявить акупунктурный профиль данного заболевания, определить функциональные резервы организма и степень напряжения регуляторных механизмов. Акупунктурный профиль при ХАИТ, как правило, характеризуется: гипофункцией меридианов селезенки-поджелудочной железы, мочевого пузыря, что свидетельствует о нарушении функции иммунной системы; гиперфункцией меридиана желчного пузыря, что бывает при высоком титре антител; гипофункцией меридиана желчного пузыря, что свидетельствует о снижении функции щитовидной железы [8]. Уровень функциональных резервов определяется по среднему уровню электропроводности репрезентативных точек, степень напряжения регуляторных механизмов выявляется по дисбалансу акупунктурной системы. Полученные данные электропунктурной диагностики по методу И. Накатани используются для составления индивидуального плана лечения пациента. При этом используются следующие группы акупунктурных точек: общерегулирующие (*TE5, LI4, LI10, LI11, GB34, ST36*), точки воротниковой зоны (*LI15, GB21, GB20, SI15, BL11, TE15*), сегментарные точки (*BL12-13, BL19-21*), симптоматические отдаленные точки (*GB39, BL40, BL60*), симптоматические локальные точки (*ST12, ST13, SI16, KI27*), «управляющие» точки (*SP2, SP3, BL64, BL67, GB41, GB43, LI4, LI11*) и аурикулярные точки (*55,22,45,37*). Воздействие на общерегулирующие и симптоматические отдаленные точки проводится на каждом сеансе лечения. Симптоматические локальные точки включаются в рецептуру при усилении выраженности субъективных ощущений пациента. Для снижения степени напряжения регуляторных механизмов и восстановления синхронной работы регуляторных систем применяются точки воротниковой зоны, чем сильнее выражен дисбаланс в акупунктурной системе, тем больше точек этой группы необходимо включать в рецептуру. При низком уровне функциональных резервов количество точек воротниковой зоны в рецептуре должно быть минимально, а количество общерегулирующих точек максимальным. Для восстановления гуморального звена иммунитета и снижения уровня антител в рецептуру добавляются сегментарные точки. Для уменьшения дисбаланса в акупунктурной системе, после снижения выраженности симптоматики заболевания, выбираются «управляющие» точки [11].

Применяемый нами метод компьютерной рефлексотерапии представляет собой воздействие на *акупунктурные точки* (АТ) сверхслабым постоянным электрическим током отрицательной полярности. Время воздействия на каждую точку выбирается с учетом функционального состояния акупунктурной точки. Для этого используется специализированная компьютерная программа, а воздействие на АТ осуществляется с помощью компьютерного прибора «СТЭП» («*Стимулятор электропунктурный компьютерный*»), разрешенного к производству и применению в медицинской практике (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13117 от 29.06.2012).

Лечение КРТ проводится курсами по 15 сеансов, второй курс лечения проводится через 1 мес.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в среде *Windows* вариационно-статистическим методом с использованием программы *Statistika* 6.0. По критерию Стьюдента оценивали значимость отличий средних арифметических в сравниваемых группах при постоянно заданном уровне значимости ($p=0,05$).

Результаты и их обсуждение. Оценку результатов восстановительного лечения пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом проводили по купированию субъективных ощущений у пациентов, а так же по изменению показателей гормонального статуса и степени активности аутоиммунного процесса.

Таблица 1

Купирование клинических проявлений заболевания пациентов с ХАИТ, гипотиреозом после I курса лечения

Субъективные ощущения	I группа		II группа		III группа (контрольная)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ощущение «кома» в горле	18	51,4	26	76,5	3	8,3
Общая слабость, утомляемость	23	65,7	29	85,3	2	5,5
Раздражительность, плаксивость	27	77,1	31	91,2	4	11,1

Купирование клинических проявлений заболевания, как правило, наступало в группах пациентов в лечении которых применялись рефлексотерапия и компьютерная рефлексотерапия. В третьей (контрольной) группе существенных изменений в купировании субъективных ощущениях не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 2

Восстановление гормонального статуса у пациентов с ХАИТ, гипотиреозом в зависимости от метода лечения

Показатели	I группа				II группа			
	После I курса лечения		После II курса лечения		После I курса лечения		После II курса лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТТГ (нижняя граница нормы 0,35-1,0 мкМЕ/мл)	7	20	12	34,2	13	38,2	20	58,8
T4 св. (верхняя граница нормы 1,2-1,4 нг/дл)	13	37,1	16	45,7	16	47,1	26	76,5

В процессе лечения отмечается тенденция к снижению ТТГ к нижней границе нормы и повышению T4 свободного к верхней границе нормы. Снижение уровня ТТГ к нижней границе нормы отмечалось в I группе в 20% случаев после первого курса и в 34,2% случаев после второго курса. Во II группе после первого курса лечения снижение уровня ТТГ к нижней границе нормы отмечалось в 38,2% случаев, после второго курса в 58,8% случаев. Повышение значений T4 свободного к верхней границе нормы в I группе отмечено в 37,1% случаев после первого курса и в 45,7% после второго курса. После первого курса во II группе повышение значений T4 свободного верхней границе нормы зафиксировано в 47,1%, после второго курса в 76,5%. Полученные данные позволили нам рекомендовать снизить дозировку применяемой заместительной гормональной терапии (табл. 2). В III (контрольной) группе изменений в гормональном статусе не наблюдалось.

Таблица 3

Снижение уровня антител пациентов с ХАИТ, гипотиреозом в зависимости от метода лечения

Группы	АТ к ТПО (норма 0-100 МЕ/мл)		АТ к ТГ (норма 0-50 МЕ/мл)	
	Абс.	%	Абс.	%
I группа	8	22,8	9	25,7
II группа	16	45,7	21	61,7

Нормализация уровня титра антител к ТПО, после II курса лечения в I группе выявлено у 22,8% больных, во II группе – у 45,7% больных. Уровень титра антител к тиреоглобулину нормализовался в I группе у 25,7% пациентов, во II группе у 61,7% пациентов. У остальных пациентов отмечается тенденция к снижению титра антител (табл. 3). В III (контрольной) группе значимых изменений уровня антител не выявилось.

Заключение. Результаты проведенных исследований показали, что сочетанное применение компьютерной рефлексотерапии и ЗГТ в восстановительном лечении пациентов с ХАИТ, гипотиреозом – оказывает более выраженный эффект по сравнению с рефлексотерапией, проводимой на фоне ЗГТ. Из сопоставления динамики таких показателей, как выраженность субъективных ощущений, изменений гормонального статуса и уровня антител, следует, что применение метода компьютерной рефлексотерапии на фоне ЗГТ характеризуется определенными преимуществами по сравнению с рефлексотерапией в сочетании с ЗГТ, что позволяет рекомендовать ее к использованию в восстановительном лечении пациентов с ХАИТ, гипотиреозом. В результате практического применения такого подхода к восстановительному лечению становится возможным снижение активности аутоиммунного процесса, вследствие чего происходит стабильное восстановление функции щитовидной железы. В случае приема пациентом гормональных препаратов, такой подход позволяет рекомендовать снижение дозировки ЗГТ.

Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство)*. М.: Медицина, 2007. 815 с.
2. Браверманн Л.И. *Болезни щитовидной железы*. М.: Медицина, 2000. 417 с.
3. Велданова М.В. *Уроки тиреодологии*. М.: ООО Изд-во «Интелтек», 2005. 542 с.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2003. Т. 49, №6. С. 50.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 427 с.
6. Зефирова Г.С. *Заболевания щитовидной железы*. М.: Медицина, 1999. 215 с.
7. Куликова В.В. *Дисфункции щитовидной железы у пожилых*. М.: Медицина, 2007. 108 с.
8. Методические рекомендации МЗ РФ №2002/34 от 12.12.2002 «Электропунктурная диагностика по методу И. Накатани». Москва, 2003. 27 с.
9. Петунина Н.А., Трухина Л.В. *Болезни щитовидной железы*. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 215 с.
10. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. *Акупунктура. Энциклопедия*. Изд-во: «АСТ-ПРЕСС», 2004. 509 с.
11. Тарасова Н.В., Гаврилова Н.А., Левин А.В., Резаев К.А. *Микротоковая рефлексотерапия в восстановительной коррекции хронического аутоиммунного тиреоидита*. Самара, 2011. 47 с.
12. Трошина Е.А., Александрова Г.Ф., Абдулхабирова Ф.М., Мазурина Н.В. *Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое руководство для врачей*. М.: Медицина, 2002. 42 с.
13. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // *Проблемы эндокринологии*. 2003. №2. С. 23–31.
14. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз (руководство для врачей)*. М.: «РКИ Северо-пресс», 2002. С. 147–171.
15. Gartner R. Hashimoto thyroiditis // *MMW Fortschr Med*. 2009. Vol. 5, № 6. P. 45.

References

1. Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. *Fundamental'naya i klinicheskaya tiroidologiya (rukovodstvo)* [Fundamental and Clinical tiroidologiya (manual)]. Moscow: Meditsina; 2007. Russian.
2. Bravermann LI. *Bolezni shchitovidnoy zhelezy* [Thyroid disease]. Moscow: Meditsina; 2000. Russian.
3. Veldanova MV. *Uroki tiroidologii* [Lessons thyroidology]. Moscow: ООО Izdatel'stvo «Inteltek»; 2005. Russian.
4. Dedov II, Mel'nichenko GA, Gerasimov GA, Fadeev VV, Petunina NA, Aleksandrova GF, Troshina EA, Kuznetsov NS, Vanushko VE. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov po diagnostiki i lecheniyu autoimmunnogo tireoidita u vzroslykh* [Clinical guidelines of the Russian Association of endocrinologists of diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults]. *Problemy endokrinologii*. 2003;49(6):50. Russian.
5. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Izdatel'stvo: GEOTAR-Media; 2008. Russian.
6. Zefirova GS. *Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy* [Thyroid disease]. Moscow: Meditsina; 1999. Russian.
7. Kulikova VV. *Disfunktsii shchitovidnoy zhelezy u pozhilykh* [Thyroid dysfunction in the elderly]. Moscow: Meditsina; 2007. Russian.
8. *Metodicheskie rekomendatsii MZ RF №2002/34 ot 12.12.2002 «Elektropunktturnaya diagnostika po metodu I. Nakatani»* [Guidelines Ministry of Health of the Russian Federation №2002 / 34 from 12.12.2002 "Electro-diag-nosis method I. Nakatani."]. Moscow, 2003. Russian.

9. Petunina NA, Trukhina LV. Bolezni shchitovidnoy zhelezy [Diseases of the thyroid gland]. Izdatel'stvo: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
10. Samosyuk IZ, Lysenyuk VP. Akupunktura. Entsiklopediya [Acupuncture. Encyclopedia]. Izdatel'stvo: «AST-PRESS»; 2004. Russian.
11. Tarasova NV, Gavrilova NA, Levin AV, Rezaev KA. Mikrotokovaya refleksoterapiya v vosstanovitel'noy korrektsii khronicheskogo autoimmunnogo tireoidita [Microcurrent reflexotherapy in regenerative correction of chronic autoimmune thyroiditis]. Samara; 2011. Russian.
12. Troshina EA, Aleksandrova GF, Abdulkhabirova FM, Mazurina NV. Sindrom gipotireoza v praktike internista: Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey [hypothyroidism syndrome in the internist practice: a guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2002. Russian.
13. Fadeev VV, Lesnikova SV. Autoimmunnye zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy i beremennost' [Autoimmune thyroid disease and pregnancy]. Problemy endokrinologii, 2003;2:23-31. Russian.
14. Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Gipotireoz (rukovodstvo dlya vrachey) [Hypothyroidism (Guide for Doctors)]. Moscow: «RKI Severo press»; 2002. Russian.
15. Gartner R. Hashimoto thyroiditis. MMW Fortschr Med. 2009;5(6):45.

Библиографическая ссылка:

Самсонова А.М., Левин А.В., Гаврилова Н.А. Компьютерная рефлексотерапия в восстановительном лечении пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-14.pdf> (дата обращения: 18.11.2016).

УДК: 616.24-002

**ТЕСТИРОВАНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫХ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ РАБОТАЮЩИХ
В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ
БОЛЕЗНЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ**

С.А. ЕСЕЛЕВИЧ*, А.А. НИКИТИН**, М.Е. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ***,
В.Е. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ****, Н.В. ЮРГЕЛЬ****

*ГБУЗ «Центр профессиональной патологии Ленинградской области»,
пр. Мечникова, д. 27, лит. О, Санкт-Петербург, 195271, Россия, saem-7@yandex.ru

**ФКУ «Главное бюро медико – социальной экспертизы по г. Москве»,
Ленинградский пр-т, д. 13, стр. 1, Москва, 125040, Россия, tonny-dg@mail.ru

***ФГБУ «Федеральное бюро медико – социальной экспертизы» Министерства труда и социальной
защиты РФ, ул. Ивана Сусанина, д.3, Москва, 127486, Россия, m.e.55@yandex.ru

****НП «Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий»,
ул. Ленина, д.15, Омск, 644099, Россия, necator@mail.ru

Аннотация. Проведены ингаляции охлажденного воздуха как неинвазивного, эффективного и безопасного теста на гиперреактивность дыхательной системы с исследованием вентиляционной способности легких в условиях промышленного производства, что оценило систему дыхания в нагрузочном режиме и выявило ее нарушения (спирометрией и пикфлоуметрией) у 25 работающих в обстановке активных поллютантов. Получены данные, дополняющие индивидуальные характеристики в ходе профилактических осмотров работающих, уточняющие диагностику ранних стадий хронических болезней нижних дыхательных путей. Определено четыре типа ответа на стрессовый холодный тест: положительный (повышение более 10%), отрицательный (снижение более 10%), неопределенный (разнонаправленность) и ареактивность (менее 10%). По времени ответа выделены реакции: быстрая – в течение 10 минут и отсроченная – через 30-40 минут после окончания воздействия. Результаты дополняют индивидуальные данные и могут являться фактором прогноза развивающегося заболевания. Предотвращение патологического процесса с рациональным трудоустройством в необходимых случаях может являться профилактикой инвалидности от профессиональных заболеваний лёгких.

Ключевые слова: хронические болезни нижних дыхательных путей, ранняя диагностика, тест с ингаляцией охлажденного воздуха, спирометрия, пикфлоуметрия, гиперреактивность, профилактика инвалидности.

**TESTING LUNG VENTILATION AT THE PRELIMINARY AND PERIODIC MEDICAL
EXAMINATION OF PERSONS WORKING IN CONDITIONS OF HIGH RISK OF OCCUPATIONAL
DISEASES OF THE LOWER RESPIRATORY TRACTS, TO PREVENT DISABILITY**

S.A. ESELEVICH*, A.A. NIKITIN**, M.E. ROZHDESTVENSKY***,
V.E. ROZHDESTVENSKY****, N.V. YURGEL****

*GBUZ «The Center Professional Pathology of Leningrad region»,
Mechnikov av., 27 O, Saint-Petersburg, 195271, Russia, e-mail: saem-7@yandex.ru

**FKU «Main medical office social expertise for on Moscow»,
Leningrad av., 13, b. 1, Moscow, 125040, Russia, e-mail: tonny-dg@mail.ru

***FGBU «Federal medical office social expertise» of the Ministry of Labor and Social Protection RF,
Ivan Susanin str., 3, Moscow, 127486, Russia, e-mail: m.e.55@yandex.ru

****NP «Research Institute of Modern Medical Technologies», Lenin str., 15, Omsk, 644099, Russia,
e-mail: necator@mail.ru

****NP «Research Institute of Modern Medical Technologies», Lenin str., 15, Omsk, 644099, Russia,
e-mail: president@lanta.ru

Abstract. The inhalations of cooled air as a non-invasive, effective and safe test on hyper-reactivity of the respiratory system, including the study lung ventilation capacity in the industrial environment were carried out to assess the respiratory system under load. It was revealed it violations by spirometry and peak flow meters in 25 persons in conditions active medium pollutants. The obtained data supplementing the individual characteristics at the routine examination of employees, allow to clarify the diagnosis at early stages of chronic diseases of the lower respiratory tracts. It was defined the four types of response on “cold stress test”: positive (an in-

crease of more than 10%), negative (a decrease of more than 10%), uncertain (multidirectional) and unresponsiveness (less than 10%).

According to the response time there are the responses: "fast" - within 10 minutes and "delayed" - after 30-40 minutes after the end of exposure. The results are complements the individual data and can consider as a factor in developing of disease prognosis. Preventing the disease process with a rational employment in necessary cases may be the prevention of disability from occupational lung diseases.

Key words: chronic lower respiratory diseases, early diagnosis, a test with inhalation of cool air, spirometry, peak flow meters, hyperreactivity, disability prevention.

Введение. *Хронические болезни нижних дыхательных путей* [МКБ 10 класс X J40 – J47(ХБНДП)] имеют важное социально – медицинское значение, развитие их происходит годами и десятилетиями преимущественно под действием активных поллютантов, а при развитии дыхательной недостаточности могут приводить к инвалидности или ограничениям трудоспособности в процентах. При наличии известной причины органической или неорганической природы применяются коды (J60 – J70) – болезни лёгкого, вызванные внешними агентами. Для идентификации причины используют дополнительный код внешних причин (класс XX). Ранняя диагностика этой группы заболеваний и своевременное начало профилактики реально в условиях периодических осмотров работающих, регламентируемых действующим Приказом Минздравсоцразвития России №302н от 12 апреля 2011 г. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда. Документ зарегистрирован Минюст РФ 21 октября 2011 года №22111.

Известна вероятность развития гиперреактивности дыхательной системы у определенной части лиц с высоким риском ХБНДП при условиях выраженных экзогенных воздействий и, прежде всего, промышленного производства, что предшествует стойким нарушениям функции дыхания [1, 2, 4, 5]. Описаны субклинические проявления: эпизодические респираторные микросимптомы (кашель сухой, покашливание с мокротой, нехватка воздуха или дыхательный дискомфорт, заложенность носа, першение в горле и др.) [4-6]. Моделирование условий производства в обстановке лаборатории функциональных исследований малопродуктивно, поэтому мы посчитали целесообразным проведение исследований в обстановке производства.

Цель исследования – объективизация гиперреактивности системы дыхания в условиях промышленного производства для получения дополнительных индивидуальных данных при проведении профилактических медицинских осмотров. Исследования проведены в условиях приборостроительного производства.

Учитывая множественность токсических воздействий на организм работающих на указанном производстве, службой охраны труда систематически проводились анализы воздушной среды на содержание летучих химических соединений, запыленность, изучались смывы с рук на свинец. Индивидуальные средства защиты использовались нерегулярно или неполно в связи с неудобством.

По результатам исследований эпизодически отмечалось превышение концентрации эпихлоргидрина в 3,29-97,1 раз, ксилола в 1,3-3,0 раза, бензина – в 4-10 раз, ацетона – в 8 раз. Смывы с рук на свинец в ряде случаев давали положительные результаты, хотя превышение ПДК его в воздухе цеха в два раза отмечалось лишь однажды. Также в отдельных случаях были зарегистрированы превышения предельно допустимых концентраций для сварочного аэрозоля и марганцевой пыли.

Все перечисленные вещества обладают раздражающим действием на слизистую дыхательных путей. Кроме того, свинец вызывает атрофию слизистой полости носа, глотки, гортани; эпихлоргидрин и дифенилметандиизоцианат отличаются алергизирующим действием. При исследовании показателей периферической крови у рабочих подобных производств отмечались анемия, лейкопения, лимфоцитоз при контакте с бензином и ксилолом, депрессия фагоцитоза, работа со свинцом вызывала угнетение естественного иммунитета, снижение фагоцитоза и осмотической стойкости лейкоцитов, титра комплемента, агглютининов и гемолизинов, бактерицидных свойств плазмы крови и слюны, снижение альбумино-глобулинового коэффициента. Специальными исследованиями установлено, что у больных с хронической свинцовой интоксикацией обнаруживались аутоантитела к нервной и печеночной тканям, а у больных и здоровых лиц, контактирующих на производстве с фенолом и ацетоном выявлялись аутоантитела к тканям легких, желудка, печени, кожи [6-8].

Объекты и методы исследования. В условиях относительного покоя натошак проводили тест с ингаляциями охлажденного воздуха, получаемого при помощи холодильной камеры «Greenland» (Германия) вдыханием охлажденного до -20°C воздуха через патрубок с загубником от спирографа. Температура в полости рта при этом составляла -15°C. Контролирующими методами были спирометрия *спирометром сухим портативным* («ССП» Россия) и пикфлоуметрия – пикфлоуметром («Vitalograph» Вели-

кобритания) выдоха с определением *жизненной емкости легких* (ЖЕЛ), *пиковой объемной скорости* (ПОС) выдоха. Показатели сравнивали с должными значениями [11]. Исследованиям подверглись 25 человек, работающих на промышленном производстве, среди которых было 16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. До проведения нагрузки определяли исходные показатели *вентиляционной способности легких* (ВСЛ), через 5 и 10 минут ингаляций проводили повторные измерения показателей. Всего исследование занимало чуть более 10 минут, соответствовало скринингу, что позволило проводить его в условиях работы испытуемых без ущерба производству и здоровью обследуемых. У 15 человек из этой группы лиц с целью оценки продолжительности изменений параметров ВСЛ и регистрации отсроченных реакций проводили также измерение тех же показателей через 30-40 минут после окончания холодовой ингаляционной нагрузки.

Оценивая исходный уровень показателей ВСЛ, использовали данные Н.Н. Канаева [11] по подсчету *должной жизненной ёмкости легких* (ДЖЕЛ) и сравнивали с этими величинами фактические данные, ориентируясь на описанные соотношения $ЖЕЛ/ДЖЕЛ=1$; $ПОС/ЖЕЛ=1,2$; $ПОС/ДЖЕЛ=1,2$ [11]. При тестировании учитывали воспроизводимость и повторяемость исследуемых параметров, поэтому проводилось необходимое число повторений для методов [11]. Следуя отмеченным исследователями значениями воспроизводимости и повторяемости, было установлено, что при необходимом числе повторений для каждой из методик (3-4) отклонение в $\pm 10\%$ должно быть значимым, так как превышает воспроизводимость показателей в 2-3,3 раза.

Результаты и их обсуждение. При оценке базовых (исходных) показателей ВСЛ в состоянии относительного покоя перед проведением ингаляционной нагрузки особое внимание уделяли соотношениям показателей между собой и отклонению от предполагаемых должных величин на $\pm 20\%$ рассматривали как нарушения [11]. Исследования выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

ЖЕЛ в четырех случаях была ниже 80% от предполагаемой нормы, ещё в трех случаях соотношение ПОС/ЖЕЛ отмечалось как уменьшенное, что могло быть обусловлено как снижением только ПОС выдоха, так и параллельным ухудшением обоих показателей, особенно, первого. У указанных последними трёх лиц, однако, не было отмечено снижения ЖЕЛ при сравнении ее с ДЖЕЛ, то есть отмеченные ухудшения соотношения ПОС/ЖЕЛ были обусловлены снижением только бронхиальной проходимости. У пяти человек отмечены снижения соотношений ПОС/ДЖЕЛ. В указанное число вошли трое с изменениями по формуле ПОС/ЖЕЛ и один человек со сниженным ЖЕЛ до 80%. Следует отметить, что соотношение ПОС/ЖЕЛ было снижено на 5-19% и у троих рабочих со снижением ЖЕЛ. Только в одном из случаев имелось снижение ПОС/ДЖЕЛ без изменения других соотношений определяемых параметров ВСЛ.

Таким образом, по результатам предварительного обследования рабочих методами спирометрии и пикфлоуметрии и сравнении полученных данных с ДЖЕЛ, а также при ориентации на соотношения $ПОС/ЖЕЛ=1,2$ и $ПОС/ДЖЕЛ=1,2$ выявлены лица с отклонениями исследуемых показателей ВСЛ в сторону снижения. Таких рабочих выявлено восемь ($f = 0,32$). При этом у четырех из них отмечались обструктивные нарушения, а в остальных случаях следовало считать наличие ещё и рестриктивных нарушений.

На основании проведенных предварительных исследований ВСЛ были выявлены две группы лиц: 1) с наличием нарушений ВСЛ – 8 человек и 2) без таковых – 17 человек. В соответствии с указанной классификацией проводился дальнейший анализ результатов ВСЛ с учетом влияния ингаляций охлажденного воздуха.

В сравнении с исходными данными любое, даже однократное отклонение на 10% какого-то из изучаемых параметров расценивалось как гиперреактивность дыхательной системы на провокационный тест.

На основании полученных результатов были выделены 4 типа ответа на ингаляции холодного воздуха:

1) отсутствие реакции (ареактивность), т.е. изучаемые параметры не изменялись;

2) отрицательная реакция – уменьшение показателей на 10% и более;

3) положительная реакция – увеличение показателей ВСЛ на 10% и более;

4) неоднозначная соответственно трактовке изменений показателей ВСЛ (разнонаправленность изучаемых в тесте величин).

Результаты, согласно указанным типам, приведены в табл. 1.

Типы реакций дыхательной системы при ингаляциях охлажденного воздуха (N=25)

Количество человек	Типы реакций			
	1	2	3	4
абс.	11 (1)	5 (2)	8 (4)	1 (1)
отн.	0,44	0,20	0,32	0,04

Примечание: в скобках указано количество лиц, имевших изменения ВСЛ до провокации

Как видно из табл. 1, почти половина из обследованных не отреагировала изменением ВСЛ на провокационный тест с холодным воздухом ($f=0,44$). В этой группе лиц только в одном случае имелись изначальные изменения ВСЛ до проведения пробы. Заметная реакция на ингаляции холодного воздуха отмечены у 14 человек ($f=0,56$), в том числе у 7 из них были констатированы изменения ВСЛ до проведения провокации. Влияние провокационного теста на ВСЛ у указанных 14 человек однозначным не было. В 5 случаях воздействие вызывало ухудшение, а в 8 случаях прирост показателей ВСЛ. В одном случае ингаляции холодного воздуха вызвали увеличение ЖЕЛ и снижение ПОС. Последнее расценивалось как неопределенная реакция. Важно, что в последнем случае, а также в 2 случаях из 5 с отрицательной реакцией на холодный воздух и в 4 из 8 с положительной реакцией исходно были диагностированы ухудшения ВСЛ. Указанное свидетельствовало, что лица с отмеченными до провокации изменениями ВСЛ чаще реагировали на ингаляции холодного воздуха. Отмечено также, что типы реакций были примерно с одинаковой частотой положительными и отрицательными.

При более детальном рассмотрении динамики показателей ВСЛ у 14 человек с зарегистрированной гиперреактивностью было обращено внимание, что при отрицательном типе воздействия холодного воздуха из 5 случаев в 4 отмечалось уменьшение ПОС (констрикция) и только в одном случае – уменьшение ЖЕЛ (рестрикция). При положительном же типе реакции (из 8 случаев) ПОС увеличивалась только в 3. Более часто (в 5 случаях) увеличивалась ЖЕЛ.

Таким образом, в результате проведенных исследований ВСЛ до и при воздействии холодного воздуха отмечено, что для лиц с неизменённой изначально ВСЛ использованный тест не являлся провокационным. Для лиц с измененной изначально ВСЛ по методам пикфлоуметрии и спирометрии выдыха выявлена склонность к гиперреактивности системы дыхания, чаще выражавшаяся в уменьшении ПОС и увеличении ЖЕЛ. Проведенные исследования позволили установить четыре типа реактивности вследствие провокационного холодового теста: положительный, отрицательный, неопределенный и ареактивность.

У 15 человек помимо перечисленных исследований параметров внешнего дыхания проводилось динамическое наблюдение, включающее измерение пикфлоуметрии выдоха и спирометрии выдоха через 30-40 минут после окончания 10-минутной ингаляции холодного воздуха. Обращалось внимание на продолжительность изменений параметров вентиляции и устойчивость дыхательной системы к воздействию холодного воздуха. В числе испытуемых 15 человек у 5 до проведения провокации отмечались сниженные показатели ВСЛ по сравнению с должными на 20% и более, у остальных 10-ти человек ВСЛ не отличалась от ориентировочных должных величин. Проведено сопоставление результатов, характеризующих скорость ответа на использованный раздражитель. По скорости ответа были выделены 3 подгруппы:

- 1) реакция на ингаляцию холодного воздуха отмечена в течение 10 минут воздействия – быстрая;
- 2) реакция отмечена через 30-40 минут после окончания воздействия – отсроченная;
- 3) изменения исследуемых параметров не превышали 10% – отсутствие реакции.

Результаты сопоставлений по скорости ответа на ингаляции охлажденного воздуха приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, реактивность свыше 10% от исходных величин отмечена у 7 человек ($f=0,47$), причем у 4-х из них отмечалось ухудшение ВСЛ до проведения провокационной пробы. Для последних была свойственна быстрая реакция – в нашем исследовании с частотой ($f=0,6$). Только в одном случае ($f=0,2$) зарегистрирована отсроченная реакция и в одном случае ($f=0,2$) реактивность отсутствовала.

Сравнительная оценка скорости реагирования на ингаляции холодного воздуха (N=15)

Группы лиц по скорости реакции	Лица с исходно измененными показателями ВСЛ		Лица с исходно неизменными показателями ВСЛ	
	абс.	отн.	абс.	отн.
1 – быстрая	3	0,6	3	0,3
2 – отсроченная	1	0,2	0	0,0
3 – отсутствует	1	0,2	7	0,7
Всего	5		10	

Для лиц, у которых исследование ВСЛ перед провокационной пробой не выявило отклонений от предполагаемой нормы, выявлены следующие результаты: с частотой ($f=0,7$) реактивность на ингаляции холодного воздуха отсутствовала, а в 3 случаях ($f=0,3$) отмечена гиперреактивность выше 10% от исходных показателей, причем во всех случаях она проявилась быстро, во время провокации.

Следует отметить, что в 6 случаях из 7 ($f=0,86$) параметры ВСЛ не восстановились через 30-40 минут после провокации. Восстановление было только в одном случае – у пациента с исходно измененной функцией внешнего дыхания.

Таким образом, наиболее типичной реакцией на ингаляции охлажденного воздуха явилась быстрая, то есть в пределах 10 минут провокации. Особенно часто это отмечалось у лиц с ухудшением функции внешнего дыхания, выявленным до проведения пробы. Относительно чаще встречались ухудшение ПОС выдоха и увеличение ЖЕЛ. Имелись и противоположные отклонения указанных показателей. Изученная нами модель включала: во-первых, практически здоровых лиц, постоянно работающих на производстве; во-вторых, проводились ингаляции холодного воздуха с температурой в полости рта не ниже -15°C ; в-третьих, температура воздуха в производственном помещении была более $+20^{\circ}\text{C}$. Обследованные лица имели различную степень риска ХБНДП, оставаясь практически здоровыми. Воздействующий фактор – неспецифический раздражитель – охлажденный воздух может быть оценен как стрессорный в виду заметной разницы температур между окружающим и вдыхаемым воздухом. Полученная неоднозначность результатов как по изменению показателей ВСЛ, так и по времени получения эффекта провокации отразила включение разнообразных механизмов регуляции и побудила рассмотреть и прокомментировать полученные результаты не с позиции отдельных механизмов, а руководствуясь общей теорией функциональных систем П.К.Анохина [3, 9, 10].

Обращено внимание, что ориентируясь на результат как системообразующий фактор, можно выделить примерно половину из обследованных ($f=0,44$), параметры ВСЛ у которых не изменились, несмотря на достаточно сильный раздражитель. Это свидетельствовало об устойчивом функционировании многоуровневой системы дыхания. Полученные результаты у остальных испытуемых ($f=0,56$) показали, что использованный раздражитель оказался достаточно существенным и вызвал отклонения от первоначальных показателей $\text{ВСЛ} \pm 10\%$ и более. Наиболее часто последнее отмечено у лиц с незначительными отклонениями от ориентировочных должных величин, исходно зарегистрированных. Результаты позволили отметить недостаточную устойчивость функциональной системы дыхания к ингаляциям холодного воздуха. Объяснением этого обстоятельства являлся новый уровень ее функционирования, обусловленный воздействием многочисленных экзогенных и эндогенных факторов на организм обследованных лиц. Указанная гиперреактивность функциональной системы могла также свидетельствовать о ее распаде и организации на этой основе новой, включающей, например, центр терморегуляции, а также ряд неспецифических механизмов стресса. Вероятно повышение уровня функционирования таких подсистем как катехоламиновый обмен, активизация свободнорадикального окисления липидов. Результатом нового уровня функционирования было изменение активности диафрагмы и других дыхательных мышц, гладкомышечного тонуса бронхиального дерева. Полученные данные о скорости реакции на ингаляции холодного воздуха и о длительности этих проявлений подтвердили стрессорный характер холодного фактора. В некоторых случаях были выявлены не быстрые, а отсроченные реакции на стрессорный раздражитель через полчаса после провокации, что выявляло «спринтерские» или «стайерские» особенности организма и должно учитываться при индивидуальной характеристике организма.

Заключение. ХБНДП имеют важное социально – медицинское значение, развитие их происходит годами и десятилетиями преимущественно под действием активных поллютантов, а при развитии дыхательной недостаточности может приводить к инвалидности или ограничению трудоспособности. Ранняя их диагностика и своевременное начало профилактики реально в условиях предварительных и периодических осмотров работающих. Важными дополнениями при этом следует считать исследование ВСЛ в условиях промышленного производства, а также использование провокационных ингаляционных нагрузок.

зок, таких как тест с ингаляциями холодного воздуха, оптимизирующий раннюю диагностику ХБНДП. Микросимптоматика в указанный период весьма субъективна, а клинические симптомы отсутствуют. Тест может быть воспроизведен с любыми источниками холодного воздуха при исследовании объемных и скоростных показателей ВСЛ. Лица с рассчитанным высоким риском развития ХБНДП и изменениями ВСЛ при тестировании должны быть учтены как угрожаемые по развитию заболеваний лёгких, формированию дыхательной недостаточности с обязательными рекомендациями по профилактике и рациональному трудоустройству для профилактики инвалидности. В отдельных случаях в приёме на работу должно быть отказано, в производственном процессе необходимо использовать индивидуальные средства защиты.

Выводы:

1. Исследование вентиляционной способности легких в условиях промышленного производства оценивает систему дыхания в нагрузочном режиме и может выявить ее нарушения у работающих в обстановке активных поллютантов при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.
2. Ингалирование охлажденного воздуха является неинвазивным, эффективным и безопасным тестом на реактивность системы дыхания, дополняющим индивидуальные данные и может быть рекомендован к широкому применению.
3. Определены четыре типа гиперреактивности вследствие провокационного холодного теста: положительный, отрицательный, неопределенный и ареактивность.
4. По времени возникновения определены реакции: быстрая – в процессе 10-минутной ингаляции; отсроченная реакция – через 30-40 минут после окончания воздействия. Наиболее часто реакции отмечались у лиц с отклонениями от должных величин до проведения теста, что предполагает регулярное диспансерное наблюдение за указанной группой лиц с углублённым исследованием ВСЛ.

Литература

1. Абрамов А.Ю., Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е., Рождественский В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в дополнительной диспансеризации работающих // Вестник Национального медико хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2011. №4. С. 91–94.
2. Абрамов А.Ю., Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е., Рождественский В.Е. Хронические болезни нижних дыхательных путей: расчет индивидуального риска в формировании патологии // Вестник Росздравнадзора. 2012. №1. С. 60–62.
3. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 196 с.
4. Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е., Рождественский В.Е. Исследование вентиляционной способности легких в доклиническом периоде хронических болезней нижних дыхательных путей // Вестник Росздравнадзора. 2012. №5. С. 47–50.
5. Еселевич С.А., Кулаков А.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е., Рождественский В.Е. Математическое моделирование групп риска и ранняя диагностика хронических болезней нижних дыхательных путей // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. 2012. №3. С. 83–85.
6. Рождественский М.Е. Методология диагностики доклинического периода хронических неспецифических заболеваний легких. Серия «Профилактическая пульмонология», Часть II. Омск: НП НИ-ИНМТ, 2000. 82 с.
7. Рождественский М.Е., Спинов В.И., Юргель Н.В. Многоуровневый системный анализ на этапах доклинического периода хронических неспецифических заболеваний лёгких. Серия «Профилактическая пульмонология». Часть I. Омск: НП НИИИИМТ, 2001. 46 с.
8. Рождественский М.Е. Хронические болезни нижних дыхательных путей и современная цивилизация «Lambert Academic Publishing». AV Akademikerverlag GmbH, Saarbrücken, Germany, 2012. 60 с.
9. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. М.: Медицина, 1984. 224 с.
10. Судаков К.В. Функциональные системы: признаки динамической организации, постулаты общей теории // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1988. № 4. С. 10–22.
11. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина, 1980. 376 с.

References

1. Abramov AY, Eselevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, Rozhdestvenskiy ME, Rozhdestvenskiy VE. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh v dopolnitel'noy dispanserizatsii rabotayushchikh [Chronic obstructive pulmonary disease in an additional medical examination of working]. Vestnik Natsional'nogo mediko khirurgicheskogo tsentra im.N.I.Pirogova. 2011;4:91-4. Russian.
2. Abramov AY, Eselevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, Rozhdestvenskiy ME, Rozhdestvenskiy VE. Khronicheskie bolezni nizhnikh dykhatel'nykh putey: raschet individual'nogo riska v formirovaniy patologii

[Chronic lower respiratory diseases: the calculation of individual risk in the formation of pathology]. Vestnik Roszdravnadzora. 2012;1:60-2. Russian.

3. Anokhin PK. Uzlovye voprosy teorii funktsional'noy sistemy [Key issues of the functional system theory]. Moscow: Nauka; 1980. Russian.

4. Eseevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, Rozhdestvenskiy ME, Rozhdestvenskiy VE. Issledovanie ventilyatsionnoy sposobnosti legkikh v doklinicheskom periode khronicheskikh bolezney nizhnikh dykhatel'nykh putey [Investigation of pulmonary ventilation capacity in the pre-clinical period of the lower respiratory tract of chronic diseases]. Vestnik Roszdravnadzora. 2012;5:47-50. Russian.

5. Eseevich SA, Kulakov AA, Nikitin AA, Rozhdestvenskiy ME, Rozhdestvenskiy VE. Matematicheskoe modelirovanie grupp riska i rannaya diagnostika khronicheskikh bolezney nizhnikh dykhatel'nykh putey [Mathematical modeling of risk and early diagnosis of chronic diseases of the lower respiratory tract]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova. 2012;3:83-5. Russian.

6. Rozhdestvenskiy ME. Metodologiya diagnostiki doklinicheskogo perioda khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh [The methodology of diagnosis of pre-clinical period of chronic non-specific lung diseases]. Seriya «Profilakticheskaya pul'monologiya», Chast' II. Omsk: NP NIINMT; 2000. Russian.

7. Rozhdestvenskiy ME, Spinov VI, Yurgel' NV. Mnogourovnevyy sistemnyy analiz na etapakh doklinicheskogo perioda khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh [Multi-level system at the stages of pre-clinical analysis period of chronic non-specific lung diseases]. Seriya «Profilakticheskaya pul'monologiya». Chast' 111. Omsk: NP NIINMT; 2001. Russian.

8. Rozhdestvenskiy ME. Khronicheskie bolezni nizhnikh dykhatel'nykh putey i sovremennaya tsivilizatsiya «Lambert Academic Publishing» [Chronic lower respiratory diseases and modern civilization «Lambert Academic Publishing»]. AV Akademikerverlag GmbH, Saarbrucken, Germany; 2012. Russian.

9. Sudakov KV. Obshchaya teoriya funktsional'nykh sistem [The general theory of functional systems]. Moscow: Meditsina; 1984. Russian.

10. Sudakov KV. Funktsional'nye sistemy: priznaki dinamicheskoy organizatsii, postulaty obshchey teorii [Functional systems: signs of a dynamic organization, the postulates of the general theory]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1988;4:10-22. Russian.

11. Shik LL, Kanaev NN. Rukovodstvo po klinicheskoy fiziologii dykhaniya [Manual of clinical physiology of respiration]. Leningrad: Meditsina; 1980. Russian.

Библиографическая ссылка:

Еселевич С.А., Никитин А.А., Рождественский М.Е., Рождественский В.Е., Юргель Н.В. Тестирование вентиляционной способности легких при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров работающих в условиях высокого риска развития профессиональных хронических болезней нижних дыхательных путей для предотвращения инвалидности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-15.pdf> (дата обращения: 21.11.2016).

УДК: 614.23:616.314

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПОРОЙ НА ИМПЛАНТАТЫ ПРИ ПОЛНОЙ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ

А.С. УТЮЖ, А.В. ЮМАШЕВ, О.И. АДМАКИН, В.В. ЗАГОРСКИЙ, И.В. НЕФЕДОВА

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Кропоткинский пер., д. 23, стр. 1, Москва, 119034, Россия,
e-mail: rinairis777@yandex.ru*

Аннотация. Выбор конструкции протеза с опорой на имплантаты предусматривает следование биомеханическим принципам, которые действуют в системе супраструктура-имплантат-кость. В работе представлены пути практического решения данной клинической задачи, включая комплексное клиническое обследование. Проведено клинико-патогенетическое обоснование эффективности применения данной методики в послеоперационном периоде хирургического этапа детальной имплантации.

По итогам статьи были сделаны следующие выводы:

1. протезирование при полной вторичной адентии с опорой на имплантаты является оптимальным решением при условии состоятельности компонентов, формирующих протезное ложе;
2. успех данного вида ортопедического лечения зависит от совокупности целого ряда внешних и внутренних факторов, среди которых ключевыми и управляемыми в условиях клиники являются выбор оптимального количества, модели и расположения опорных имплантатов, конфигурация протезной супраструктуры, техника ведения хирургического и постоперационного этапов лечения.

Следует особо подчеркнуть, что определяющее значение при реализации вышеперечисленных аспектов протезирования приобретают следующие факторы, а именно:

1. биомеханические взаимоотношения в системе супраструктура – имплантат - кость. Качественная остеоинтеграция в данной связи представляет собой результат установления оптимального взаимодействия между костью и поверхностью имплантата, являясь обязательным, но не единственным условием длительного и благополучного использования протеза;
2. необходимо соблюдение топографии расположения имплантатов, технологию их установки, а также грамотно подобрать модель супраструктуры с учетом индивидуальной биомеханической картины жевательного аппарата.

Ключевые слова: полная адентия; протезирование при адентии; имплантат; напряжение кости; резорбция; математическое моделирование; протезное ложе; остеоинтеграция; мезодиэнцефальная модуляция; МДМ-терапия.

PROSTHETICS FOR THE PATIENTS WITH COMPLETE SECONDARY EDENTULOUS

A.S. UTUZH, A.V. YUMASHEV, O.I. ADMAKIN, V.V. ZAGORSKIJ, I.V. NEFEDOVA

*First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Kropotkin lan., 23, p. 1, Moscow, 119034, Russia,
e-mail: rinairis777@yandex.ru*

Abstract. The choice of the prosthesis with implant support involves the following biomechanical principles that act in the system of the overdenture-implant bone. The paper presents the practical solution to this clinical problem, including a comprehensive clinical examination. Clinical and pathogenetic substantiation of efficiency of application of this technique in the postoperative period the surgical stage of detailed implantation was carried out. In this article there are the following conclusions:

1. prosthetics with full secondary edentulous with implant is the optimal solution under the condition of consistency of the components that form a prosthetic bed;
2. success of this type of orthopedic treatment depends on a combination of a number of external and internal factors, among which the key and managed at the clinic are the choice of the optimal number, model and location of the reference implant, the configuration of the prosthetic supra-structure, equipment for management of surgical and postoperative stages of treatment.

The authors emphasize that fundamental to the implementation of the above aspects of prosthetics get the following factors, namely:

1. biomechanical relationships in the system of the overdenture – implant bone. The quality of osseointegration in this respect is the result of the optimal interaction between bone and implant surface, being mandatory, but not the only condition of long and successful use of the prosthesis;

2. it is necessary to observe the topography of the location of the implants, the technology of their installation, and also to correctly choose the model of the superstructure taking into account the individual biomechanical pattern of the masticatory apparatus.

Key words: edentulous; prosthetics with edentulous; implant; implant; bone volume; resorption; math modeling; orthopedic bed; osseointegration; mesodiencephalic modulation, MDM-therapy.

Введение. При полной вторичной адентии комплексная оценка клинического состояния полости рта с учетом индивидуальных особенностей, а также возможности развития локальных и системных реакций организма пациента позволяет выбрать оптимальный вид лечения. В случае выполнения протезирования с опорой на имплантаты, технические особенности установки имплантатов, а также качество и нюансы пространственного размещения установленных зубных протезов имеют определяющее значение для комфортного, длительного ношения протезов и срока службы абатментов, принимающих на себя жевательные и окклюзионные нагрузки [14].

Равновесное состояние кинематической системы, представляющей по своей сути жевательный аппарат, достигается путем приведения к соответствию между кривизнами суставных путей и жевательных поверхностей искусственных зубных рядов, а также высотой бугоркового и резцового перекрытий с распределением жевательной нагрузки по вертикальной оси имплантата. Выбор конструкции протеза на имплантатах осуществляется с учетом имеющихся клиничко-морфологических данных, а также состояния естественной окклюзии. При этом следствием некорректного клинического решения может стать разрушение и убыль параимплантатной костной ткани [5].

В условиях интактных зубных рядов значительная часть жевательной нагрузки гасится твердыми тканями зуба, структурами периодонта и костными образованиями челюстях, распределяясь на периодонтальные связки, цемент корней зубов, внутренние кортикальные пластинки, а также губчатое вещество челюстных и краниальных костей. Однако условия полного соприкосновения имплантата и кости исключают возможность амортизации за счет вышеперечисленных элементов жевательного аппарата, поэтому в случае перегрузок зоны повышенного давления и нарушенного кровообращения оказываются подверженными процессу костной резорбции [7].

Овальная форма среза корня зуба обеспечивает значительно большую устойчивость к нагрузкам по вертикали и горизонтали, чем у имплантатов с круглым срезом, в связи с чем установка имплантата под углом к действующим силам является грубым пренебрежением биомеханикой зубочелюстной системы, способствующим развитию осложнений в виде резорбции кости и периимплантита [3, 13].

Считается, что определяющим фактором, влияющим на функциональность протезной системы, является качество ремоделирования параимплантатной костной ткани, в частности – ее костной пластинки [1]. В этой связи разработка индивидуальной топографической имплантационной карты и непосредственно технические особенности процесса установки имплантатов и ведения послеоперационного периода во многом определяют качество и срок службы всей протезной конструкции. Существуют различные подходы к проведению хирургического этапа протезирования. Двухэтапная методика имплантации предусматривает, что на протяжении 3-6 мес. имплантат размещается в кости в роли инородного тела, после чего производится его раскрытие и нагрузка посредством протезной конструкции [6]. Одномоментная техника установки имплантатов, популярная в настоящее время, сопровождается аналогичными техническими и анатомическими проблемами. Современное принципиальное положение протезирования с опорой на имплантаты заключается в соблюдении условий ранней этапно-прогрессирующей (нарастающей) нагрузки на имплантаты от съемного протеза [14]. Таким образом, уже в первые недели после имплантации жевательная нагрузка способствует развитию структурно-функционального ремоделирования параимплантатной кости без надобности открытия имплантатов.

Цель исследования – представление разработанной модели ведения хирургического и ортопедического этапов лечения пациентов с полной вторичной адентией с использованием дентальных имплантатов.

Базовые положения о ведении хирургического этапа. Проведение хирургического этапа основывалось на исходных данных биомеханики и индивидуальной анатомии, необходимо определить локализацию, направление и способ установки имплантатов, зону мышечного равновесия в межчелюстном пространстве, а также достижение оптимальной окклюзионной ситуации при использовании протезов с опорой на имплантаты [9].

Моделирование искусственных зубных рядов на имплантатах является сложным многоэтапным процессом и предусматривало реализацию следующих практических задач:

– определение локализации и направления имплантатов – рассматривается исходя из строения зубных дуг относительно протетической плоскости и жевательного центра функциональных сил.

– правильное создание протетической плоскости в межчелюстном пространстве – осуществляется в рамках сферической теории артикуляции, учитывая сагитальное и трансверзальное искривления зубных дуг, способствуя идентификации объемных ориентационных параметров в архитектуре лицевого

черепе относительно поля функциональных сил.

- пространственное расположение окклюзионной плоскости производится относительно зрачковой, франкфуртской или камперовской горизонталей.

- собственно, хирургическое установление имплантатов, оптимально ориентированных в кости, с учетом действия основных групп жевательных мышц в межчелюстном пространстве.

- правильное позиционирование искусственных зубных рядов, фиксированных на имплантатах - размещение в зоне равновесия между давлением на протезы мышц щек и языка.

- соблюдение фиссурно-морфологической архитектуры жевательных поверхностей искусственного зубного ряда.

- контроль высоты и угла наклона режцового и бугоркового перекрытий зубов – с целью минимизации феномена Христенсена при скольжении нижнего зубного ряда по верхнему.

- функциональность зубного ряда – распределение жевательной нагрузки вдоль продольной оси имплантата с ее ориентацией в направлении продольной оси удаленных зубов перпендикулярно окклюзионной плоскости при сохранении принципов сбалансированной окклюзии.

- исследование биомеханических взаимоотношений верхнего и нижнего зубных рядов при двигательных актах нижней челюсти при помощи лицевой дуги с артикулятором. Моделирование зубочелюстной системы таким способом дает возможность тщательно проанализировать движения нижней челюсти и идентифицировать корректное направление осей имплантатов.

- определение локализации имплантата в челюстной кости – выполняется методом комплексной оценки данных, полученных в ходе клинического осмотра, анализа ортопантограммы, а также моделирования с применением артикулятора (включает диагностическую и окончательную постановку искусственных зубов с опорой на имплантаты).

Соблюдение вышеперечисленных принципиальных позиций при разработке стратегии и непосредственной подготовке к ортопедическому лечению, позволило предотвратить смещение зубов и альвеолярных гребней по горизонтальной и вертикальной осям, а также минимизировало вероятность возникновения нежелательных напряжений в параимплантатной костной ткани [10].

Для достижения хороших клинических результатов при выполнении протезирования с опорой на имплантаты, выполнялись обязательные условия:

- вертикальная ось имплантата, аналогично удаленному зубу, принимает на себя нагрузку от супраструктуры, распределяющуюся в плоскости, которая перпендикулярна протетической.

- несколько имплантатов объединяются протезом балочной, мостовидной, съемной перекрывающей или комбинированной конструкции.

- часть имплантата, погруженная в костную ткань, всегда превышает по длине свободный участок, предназначенный для фиксации супраструктуры, причем оптимальным соотношением длины погруженной и свободной части имплантата считается 2:1.

- минимальная допустимая дистанция между соседними имплантатами – 5 мм, при условии, что толщина костной ткани по окружности установленного имплантата составляет не менее 2 мм.

- наиболее успешными являются результаты бикортикальной имплантационной методики, как при одномоментной, так и при двух моментной установке имплантата.

- не допускается блокирование движений нижней челюсти за счет супраструктуры; размеры бугоркового и режцового перекрытия должны быть идентичными.

- архитектура жевательных протезных поверхностей предполагает согласованность окклюзионного баланса в сагиттальном и трансверзальном направлениях.

- одномоментность протезирования справа и слева является обязательным условием, позволяющим предотвратить перегруженность отдельных участков конструкции.

- жевательная поверхность моляров диагностической акриловой протезной модели должна быть уменьшена до 70% с сохранением минимальных контактов в области защитных бугорков для снижения нагрузки на имплантат.

- поля функциональных сил, локализующиеся в области второго премоляра и первого моляра, принимают на себя наибольшие жевательные нагрузки, в связи с чем, выбор и техника установки имплантатов в этой области требуют особой тщательности.

- при расчете количества и расположения устанавливаемых имплантатов, необходимо стремиться к максимальному соответствию с числом, позицией и направлением утраченных зубов.

- конструкция супраструктуры должна обеспечивать беспрепятственное осуществление гигиенических манипуляций.

Благополучность исхода стоматологической имплантации, как и сроки службы супраструктуры и протезов, напрямую зависят от характера распределения напряжений, от жевательных нагрузок и их влияния на окружающую костную ткань. Поэтому выбор необходимого количества и конфигурации имплантатов, их топической и пространственной локализации в кости было первостепенной задачей для специалиста в ходе указанного вида протезирования. Определяющее значение в этой связи имеет пред-

ставление о биомеханических взаимоотношениях между супраструктурой и костными образованиями, выполняющими роль фундамента протеза [2, 3]. Для создания оптимальной топографической имплантационной карты удобно применялось математическое моделирование методом конечных элементов. В этом случае при расчетах учитывались биофизические свойства челюстных костей, твердых тканей зуба и пародонта, а также параметры, характеризующие образцы имплантатов.

Очевидно, что для протезных конструкций с опорой на два и более имплантата, действуют иные законы распределения напряжений и деформаций, чем для одиночных имплантатов. В первом случае их характер зависит от локализации точки приложения силы, передаваемой в виде нагрузки от зубного протеза на балку, которой соединены имплантаты.

В ситуации, когда балка объединяет два имплантата в единый блок, вертикальная нагрузка на ее среднюю часть приводит к возникновению напряжений, сходных по характеру и распределению с таковыми при одиночных имплантатах. Превалирующий массив напряжений локализуется на самой балке в месте приложения, распределяясь впоследствии на оба имплантата, причем максимальная интенсивность напряжений приходится на их верхние две трети. Преимущество двух имплантатов в сравнении с одиночным при такой картине состоит в их большей устойчивости к жевательным нагрузкам, передающимся от съемного перекрывающего протеза. Если же вертикальная нагрузка приходится на один из двух имплантатов, в месте ее локализации возникают интенсивные (до 80%) сжимающие напряжения, насчитывающиеся до 60 МПа. Диффузно распределяясь по имплантату, они охватывают преимущественно верхние 2/3 его тела. Одновременно с этим, в зоне соприкосновения противоположного имплантата с балкой регистрируются напряжения растягивающего, расщепляющего характера со значениями до 50 МПа, которые гасятся равномерно в направлении от верхних 2/3 к апикальной части. Сходные процессы имеют место в случае опущения дистального отдела базальной части съемного протеза в слизистую оболочку протезного ложа. Из этого следует, что редкие, непродолжительные по времени нагрузки на один из имплантатов могут полноценно компенсироваться параимплантатной костью, тогда как регулярные, повторяющиеся воздействия подобного рода приведут к развитию деструкции в костной ткани, испытывающей постоянные напряжения.

При действии вертикальной нагрузки на консоль одного из двух имплантатов интенсивные сжимающие напряжения до 90 МПа в точке приложения рассеиваются однородно в теле опорного имплантата, также сосредотачиваясь преимущественно в верхних 2/3, где насчитывают уже до 60 МПа. В зоне соединения балки с противоположным имплантатом, а точнее в его шейке, фиксируются растягивающие напряжения до 50 МПа. Их компенсация происходит в верхних 2/3 по убывающей к верхушке. Окружающая костная ткань в таком случае способна без последствий скомпенсировать лишь непродолжительные жевательные нагрузки. Длительные, частые жевательные акты неизбежно повлекут за собою развитие деструкции параимплантатного костного вещества.

Детальное рассмотрение биомеханики при использовании четырех имплантатов в качестве опоры, установленных с усилием 17 Н/мм², под воздействием нагрузки величиной 100Н, убедительно свидетельствует в пользу выбора модели зубного протеза с опорой на четыре и более имплантата.

При данной конструкции усилие величиной в 100Н, прилагаемое в центр балки, сопровождается рассредоточением нагрузки диффузно в месте воздействия силы, тогда как напряжение в области других имплантатов значительно снижается. Максимум напряжений приходится, в основном, на вертикальную ось верхних двух третей имплантатов. Система установленных имплантатов с объединяющей их балкой позволяет скомпенсировать все возникающие напряжения.

При перераспределении нагрузки с преимущественной концентрацией в области дистального имплантата напряжения возникают также в противоположном имплантате, сосредотачиваясь в зонах шейки и соединения с балкой. Усилие величиной до 100Н по краевому имплантату, по сути, характеризуется биомеханическими процессами, описанными выше. Такой эффект достигается благодаря тому, что напряжения от опорного имплантата перераспределяются через балку в виде растягивающих напряжений на области шеек трех других имплантатов, тем самым компенсируя нагрузку. Тем не менее, постоянного силового воздействия на дистальные имплантаты следует избегать, чтобы не допустить развитие костной резорбции [13]. Непродолжительные нагрузки, локализующиеся на расстоянии до 4 мм от установленного имплантата, приводят к эффекту легкого погружения опорного имплантата, таким образом, напряжения перераспределяются при участии балки на другие опорные элементы, определяясь в их верхних 2/3 и в области соединения с балкой. Если описанный выше вариант силового воздействия носит кратковременный характер, он оказывается достаточно скомпенсированным, но перманентные нагрузки такого рода могут перегружать костную ткань, приводя к ее деструкции вокруг опорного, а затем и остальных имплантатов.

Анализ состояния модели челюстного костного ложа и его взаимодействия с имплантатами под действием нагрузок позволил установить особенности опорных реакций вязкоупругого слоя, соединяющего между собой данные структуры. Согласно полученным данным, места наибольшего напряжения локализируются в поверхностных слоях челюстной кости, наименьшего – в области апикальной зоны им-

плантата. При этом благодаря большему размеру поперечного сечения кости, а также разнице в индивидуальных биофизических свойствах биологической ткани и титана, интенсивность костных напряжений оказывается в 8–10 раз ниже, по сравнению с таковой в теле имплантата. Вместе с тем прочность титана превосходит прочность компактной кости приблизительно в 6-8 раз, составляя 450-600 и 80 МПа для каждого из данных веществ, исходя из чего можно утверждать о несоответствии упругих компонентов системы кость-имплантат. Таким образом, можно заключить, что непродолжительные жевательные нагрузки интенсивностью не более 200-300Н будут вызывать развитие в данной системе напряжений со значениями в пределах 3-20 МПа, не оказывающих разрушающего влияния в области соединения костной ткани и имплантата. Безусловно, данное предположение состоятельно исключительно для здоровой костной ткани и имплантатов, которые по форме повторяют очертания корня зуба.

Когда специалист принимает окончательное решение в отношении тактики протезирования при полной вторичной адентии, он переходит непосредственно к его реализации. Первый этап лечения – хирургический, его успех во многом определяет рациональность распределения нагрузки и удачную посадку супраструктуры, что напрямую связано с комфортом и сроком службы протеза. Ниже подробно рассматривается технология стоматологической имплантации при протезировании с опорой на имплантаты.

Планирование хирургического этапа протезирования осуществляется с учетом комплексной клинической оценки костных и мягкотканых структур, составляющих протезное ложе:

- анализ панорамной рентгенограммы и томограммы (по показаниям) обеих челюстей;
- изготовление моделей челюстей с последующей установкой их в артикуляторе;
- определение верхнечелюстной позиции относительно черепа при помощи лицевой дуги;
- идентификация центральной окклюзии с применением внутривисочного устройства;
- регистрация трансверзальных и сагиттальных двигательных актов нижней челюсти;
- изготовление пластмассовых хирургических шаблонов на челюстных моделях;
- перенесение на шаблоны и модели точек и направлений локализации имплантатов с учетом протетической плоскости;

Реализация хирургического этапа протезирования с опорой на имплантаты.

После установления шаблона на протезное ложе верхней челюсти хирург поочередно выполняет нижеперечисленные манипуляции:

- разметку позиций имплантатов шаровидным бором;
- удаление микротомом слизистой оболочки в участках расположения имплантатов;
- формирование первоначального канала, соответствующего ходу имплантата путем пилотного сверления;
- последовательное создание остальных каналов для имплантации под контролем соответствия первоначальному;
- расширение каналов сверлами до необходимого диаметра;
- установку имплантатов в каналы, локализованные в участках наиболее плотной кости, контроль взаимной параллельности имплантатов.

Завершением данного промежуточного этапа работы становится формирование траектории для посадки будущего протеза верхней челюсти, после чего все действия повторяются для нижней челюсти с соблюдением параллельности имплантатов не только в пределах одной челюсти, но и на разных челюстях.

После установки винтов-заглушек выполняется рентгенографический контроль.

Восстановительный период и остеоинтеграция.

Следует понимать, что безупречное выполнение хирургического вмешательства не является единственным условием для достижения успешного результата в протезировании. Ранний этап заживления является периодом, который при создании оптимальных условий обеспечит в дальнейшем достижение вневременной стабильности имплантата и качественную остеоинтеграцию. На первичном этапе формирования стабильности ее сохранность обеспечивается режимом покоя и предотвращением развития процессов ремоделирования и репозиции костной ткани. Фактором, ответственным за вторичную стабильность имплантата, является установление прочной связи между его поверхностью и окружающей костной тканью.

В связи с этим, ключевым аспектом ведения восстановительного постимплантационного периода является создание условий для успешной реализации биологических механизмов репарации и физиологической регенерации в костной ткани, а кроме того, обеспечение развития соединительно-тканного барьера на уровне слизистой оболочки протезного ложа [4, 13]. Учитывая наличие в анамнезе пациентов с полной вторичной адентией аллергии, возрастных, метаболических и прочих общесоматических факторов, которые зачастую могут оказывать неблагоприятное влияние на течение процессов заживления и остеоинтеграции, следует уделять должное внимание рациональным профилактическим мерам [11, 14].

Для этого мы применяли в послеоперационном периоде метод *мезодиэнцефальной модуляции* (МДМ). Суть МДМ-терапии состоит в воздействии индивидуально откалиброванных электрических сигналов на глубинные структуры головного мозга, с целью стимуляции определенных нейроэндокринных ме-

ханизмов периферического и системного значения, направленных на мобилизацию внутренних регенераторно-репаративных и иммунообеспечивающих сил организма. Посредством данной методики мы достигаем баланса в активности про- и антистрессорных систем, который может нарушаться в связи с предшествующими патологическими состояниями и непосредственно вследствие нашего хирургического вмешательства [15].

Практический результат применения мезодиэнцефальной модуляции в постимплантационном периоде выражается в достижении анальгетического, противовоспалительного, а также репаративного эффектов. Кроме того, МДМ оказывает благотворное влияние на периферическое кровообращение, что также способствует быстрейшему заживлению и более качественной реорганизации костной парамплантатной ткани [12, 16].

На данном клиническом примере представляем разработанную нами модель ведения хирургического и ортопедического этапов лечения пациента с полной вторичной адентией.

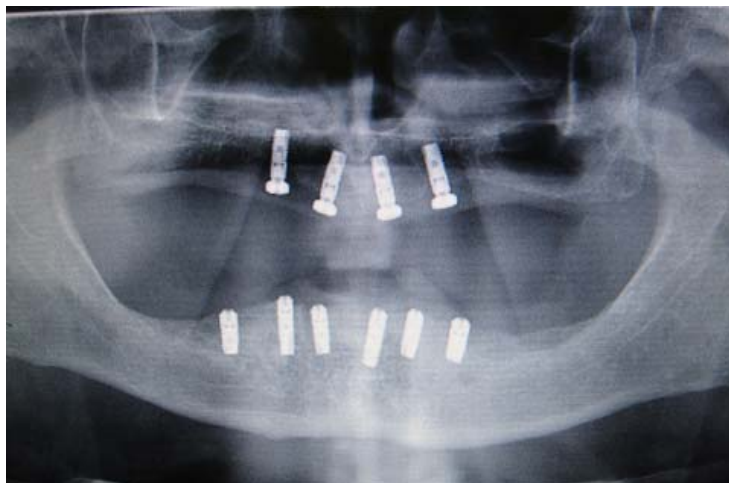


Рис.1. Рентгенологический контроль после установления 4-х имплантатов на верхней челюсти и бти имплантатов на нижней челюсти



Рис.2. Полость рта пациента после установки формирователей десны на верхней челюсти



Рис.3. Полость рта пациента после установки формирователей десны на нижней челюсти

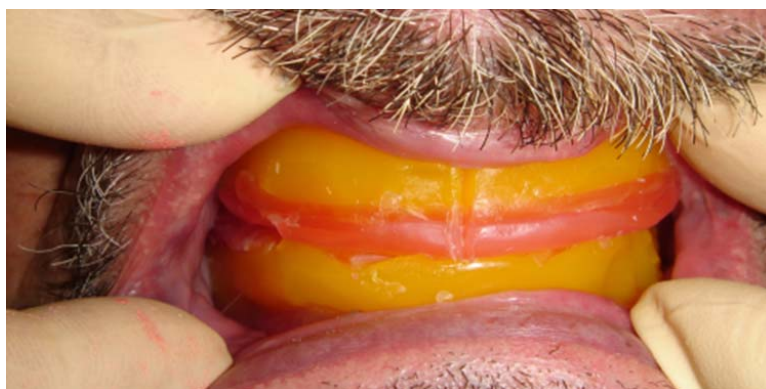


Рис.4. Определение центрального соотношения челюстей и пространственного расположения протетической плоскости по отношению к основанию черепа

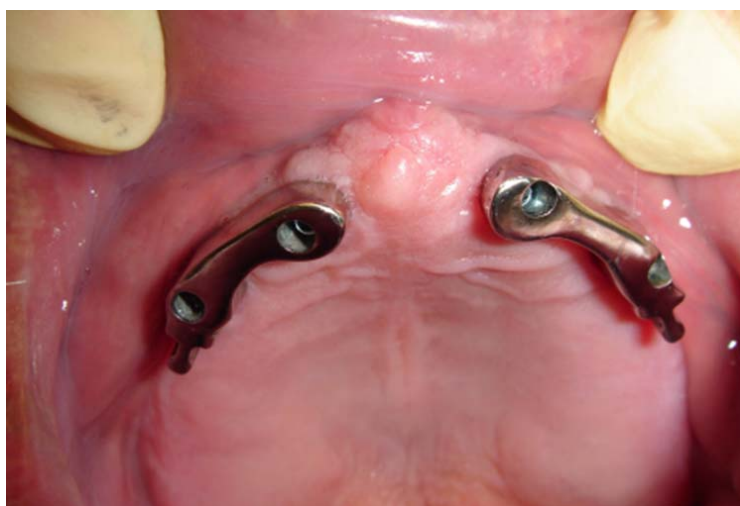


Рис.5. Фиксация балочных конструкций с индивидуальными абатментами на верхнюю челюсть



Рис. 6. Фиксация балочной конструкции на нижнюю челюсть



Рис. 7. Вид съемного протеза на верхнюю челюсть у пациента с полной адентией



Рис. 8. Вид условно-съемного протеза на нижнюю челюсть у пациента с полной адентией

Заключение. Протезирование при полной вторичной адентии с опорой на имплантаты является оптимальным решением при условии состоятельности компонентов, формирующих протезное ложе. Ус-

пех данного вида ортопедического лечения зависит от совокупности целого ряда внешних и внутренних факторов. Среди них ключевыми и управляемыми в условиях клиники являются выбор оптимального количества, модели и расположения опорных имплантатов, конфигурация протезной супраструктуры, техника ведения хирургического и постоперационного этапов лечения. Определяющее значение при реализации вышеперечисленных аспектов протезирования приобретают биомеханические взаимоотношения в системе супраструктура-имплантат-кость. Качественная остеоинтеграция в данной связи представляет собой результат установления оптимального взаимодействия между костью и поверхностью имплантата, являясь обязательным, но не единственным условием длительного и благополучного использования протеза. Также важно соблюдать топографию расположения имплантатов, технологию их установки, а также грамотно подобрать модель супраструктуры с учетом индивидуальной биомеханической картины жевательного аппарата.

Литература

1. Гинали Н.В., Утюж А.С., Бадебкин Е.И. Наш опыт лечения больных с использованием имплантатов в области отсутствующих моляров нижней челюсти. Международная конференция: «Актуальные проблемы стоматологической имплантации». Минск, 1998. С. 46–47.
2. Дорошина И.Р., Кристаль Е.А., Михайлова М.В., Юмашев А.В. Изменение химического состава стоматологических сплавов в процессе литья // Заготовительные производства в машиностроении. 2014. № 5. С. 41–44.
3. Загорский В.А., Севбитов А.В., Загорский В.В. Действие резбовых имплантатов на костную ткань // Дентал Юг. 2011. № 6. С. 18.
4. Зекий А.О. Анализ маркеров воспаления и остеорезорбции в ротовой жидкости для оценки адаптации к дентальным имплантатам // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 4(56). С. 63–66.
5. Карапетян А.А., Ряховский А.Н., Хачикян Б.М., Юмашев А.В. Способ изготовления цельнолитых каркасов протяженных мостовидных протезов с несколькими опорными коронками: патент на изобретение RUS 2341228. Москва, 2007.
6. Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Деменчук П.А., Утюж А.С., Локтионова М.В., Терещук С.В., Хватов И.Л., Кудасова Е.О. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 2(151). С. 88–93.
7. Локтионова М.В., Жидовинов А.В., Жажбаров А.Г., Салтовец М.В., Юмашев А.В. Реабилитация пациентов с тотальными дефектами нижней челюсти // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2006. № 4. С. 81–83.
8. Ремизова А.А., Юмашев А.В., Кристаль Е.А. Обоснование выбора высокоточных металлов, применяемых в стоматологии, на примере хромо-никелевого сплава // Стоматология для всех. 2015. № 4. С. 32–34.
9. Трушков А.О., Юмашев А.В., Нefeldова И.В. Клиническое обоснование выбора конструкции протеза у больных с выраженной атрофией нижней челюсти // Тенденции и инновации современной науки: материалы 17 Международной научно-практической конференции 30 марта 2016г. Краснодар, 2016. С. 30.
10. Утюж А.С., Загорский В.А., Загорский В.В. Упруго-напряженные состояния костных структур челюстей и черепа человека // Символ науки. 2016. № 2-3. С. 175–178.
11. Утюж А.С., Юмашев А.В., Михайлова М.В. Лечение пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом ортопедическими конструкциями на основе титановых сплавов по технологии CAD/CAM // Новая наука: Стратегии и векторы развития. 2016. № 2-2(64). С. 44–48.
12. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.
13. Kitamura E., Stegaroiu R., Nomura S., Miyakava O. Biomechanical aspects of marginal bone resorption around osseointegrated implants: considerations based on a three-dimensional finite element analysis // Clin. Oral. Impl. 2004. № 15. P. 401–412.
14. Yumashev A.V., Admakin O.I., Utyuzh A.S., Fomin I.V., Nefedova I.V. Contemporary approaches to treatment of patients with complete edentia and apparent alveolar atrophy. A comparative analysis // Science and Education: materials of the XI International research and practice conference. 2016. Vol.2. P. 134–137.
15. Yumashev A.V., Gorobets T.N., Admakin O.I., Kuzminov G.G., Nefedova I.V. Key Aspects of Adaptation Syndrome Development and Anti-Stress Effect of Mesodiencephalic Modulation // Indian Journal of Science and Technology. 2016. Vol 9(19). DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i19/93911.

16. Yumashev A.V., Gorobets T.N., Utyuzh A.S., Kuzminov G.G., Nefedova I.V. Klinische und Pathologisch-Genetische Begründung der Anwendung des MDM-Verfahrens in der Korrektur von Stressstörungen // European Applied Sciences. 2016. № 4. P. 8–12.

References

1. Ginali NV, Utyuzh AS, Badebkin EI. Nash opyt lecheniya bol'nykh s ispol'zovaniem implantatov v oblasti otsutstvuyushchikh molyarov nizhney chelyusti [Our experience in the treatment of patients with implants in the lower jaw missing molars.]. Mezhdunarodnaya konferentsiya: «Aktual'nye problemy stomatologicheskoy implantatsii». Minsk; 1998. Russian.
2. Doroshina IR, Kristal' EA, Mikhaylova MV, Yumashev AV. Izmenenie khimicheskogo sostava stomatologicheskikh splavov v protsesse lit'ya [Changing the chemical composition of dental alloys in the casting process]. Zagotovitel'nye proizvodstva v mashinostroenii. 2014;5:41-4. Russian.
3. Zagorskiy VA, Sevbitov AV, Zagorskiy VV. Deystvie rez'bovykh implantatov na kostnuyu tkan' []. Dental Yug. 2011;6:18. Russian.
4. Zekiy AO. Analiz markerov vospaleniya i osteorezorbtsii v rotovoy zhidkosti dlya otsenki adaptatsii k dental'nym implantatam [Analysis of inflammatory markers and osteorezorbtsii in oral fluid for assessing adaptation to dental implants]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015;4:63-6. Russian.
5. Karapetyan AA, Ryakhovskiy AN, Khachikyan BM, Yumashev AV. Sposob izgotovleniya tsel'nolitykh karkasov protyazhennykh mostovidnykh protezov s neskol'kimi opornymi koronkami [method of manufacturing a unit-cast carcasses of extended bridges with several supporting crowns]: patent na izobretenie RUS 2341228. Moscow; 2007. Russian.
6. Kochurova EV, Nikolenko VN, Demenchuk PA, Utyuzh AS, Loktionova MV, Tereshchuk SV, Khvatov IL, Kudasova EO. Stomatologicheskaya reabilitatsiya v kompleksnom lechenii patsientov s novoobrazovaniyami chelyustno-litsevoy oblasti [Dental rehabilitation in complex treatment of patients with tumors of the maxillofacial region]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2015;2:88-93. Russian.
7. Loktionova MV, Zhidovinov AV, Zhakhbarov AG, Saltovets MV, Yumashev AV. Reabilitatsiya patsientov s total'nymi defektami nizhney chelyusti [Rehabilitation of patients with total mandibular defects]. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. 2006;4:81-3. Russian.
8. Remizova AA, Yumashev AV, Kristal' EA. Obosnovanie vybora vysokotochnykh metallov, primenyaemykh v stomatologii, na primere khromo-nikelevogo splava [Rationale for the precision metals used in dentistry for example chromium-nickel alloy]. Stomatologiya dlya vsekh. 2015;4:32-4. Russian.
9. Trushkov AO, Yumashev AV, Nefedova IV. Klinicheskoe obosnovanie vybora konstruksii proteza u bol'nykh s vyrazhennoy atrofiey nizhney chelyusti [The clinical rationale for the choice of prosthesis design in patients with severe atrophy of the mandible]. Tendentsii i innovatsii sovremennoy nauki: materialy 17 Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 30 marta 2016g. Krasnodar; 2016. Russian.
10. Utyuzh AS, Zagorskiy VA, Zagorskiy VV. Uprugo-napryazhennye sostoyaniya kostnykh struktur chelyustey i cherepa cheloveka [Elastic-strained state of the bony structures of the skull and jaws]. Simvol nauki. 2016;2-3:175-8. Russian.
11. Utyuzh AS, Yumashev AV, Mikhaylova MV. Lechenie patsientov s otyagoshchennym allergologicheskim anamnezom ortopedicheskimi konstruksiyami na osnove titanovykh splavov po tekhnologii CAD/CAM [Treatment of patients with allergic history orthopedic constructions based on titanium alloys for CAD / CAM technology]. Novaya nauka: Strategii i vektory razvitiya. 2016;2-2:44-8. Russian.
12. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YK, Chukseeva YV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya [Medical and biological aspects of rehabilitation and recovery technology in obstetrics: a monograph]. Pod red. Khadartsevoy KA. Tula: OOO «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.
13. Kitamura E, Stegaroiu R, Nomura S, Miyakava O. Biomechanical aspects of marginal bone resorption around osseointegrated implants: considerations based on a three-dimensional finite element analysis. Clin. Oral. Impl. 2004;15:401-12.
14. Yumashev AV, Admakin OI, Utyuzh AS, Fomin IV, Nefedova IV. Contemporary approaches to treatment of patients with complete edentia and apparent alveolar atrophy. A comparative analysis. Science and Education: materials of the 11 International research and practice conference. 2016;2:134-7.
15. Yumashev AV, Gorobets TN, Admakin OI, Kuzminov GG, Nefedova IV. Key Aspects of Adaptation Syndrome Development and Anti-Stress Effect of Mesodiencephalic Modulation. Indian Journal of Science and Technology. 2016;19. DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i19/93911.

16. Yumashev AV, Gorobets TN, Utyuzh AS, Kuzminov GG, Nefedova IV. Klinische und Pathologisch-Genetische Begründung der Anwendng des MDM–Verfahrens in der korrektur von Stresstörungen. European Applied Sciences. 2016;4:8-12.

Библиографическая ссылка:

Утюж А.С., Юмашев А.В., Адмакин О.И., Загорский В.В., Нефедова И.В. Хирургические и ортопедические аспекты протезирования пациентов с опорой на имплантаты при полной вторичной адентии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-16.pdf> (дата обращения: 22.11.2016).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ**

А.В. СТРУТЫНСКИЙ, А.П. БАРАНОВ, О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, Е.В. ГОРБАЧЁВА, Ю.Ю. ГОЛУБЕВ

*ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия*

Аннотация. В статье представлены результаты оригинального исследования российского препарата, обладающего ноотропным, антидепрессивным, анксиолитическим действием в лечении больных кардиологического профиля. Отмечено, что в последние годы увеличивается распространённость тревожно-депрессивных расстройств у больных кардиологического профиля с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Высокая социальная значимость инвалидизации больных с хронической сердечной недостаточностью поддерживает постоянный интерес клиницистов к разработке новых способов и методов длительного лечения. Изучена эффективность включения препарата Пантогам актив в состав длительной (12-месячной) комплексной кардиальной терапии 98 больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами. Оценка результатов происходила не только с помощью инструментальных методов, но и также с использованием специализированных стандартизированных опросников. Основное воздействие препарата происходит благодаря повышению устойчивости мозга к гипоксии, стимуляции анаболических процессов в нейронах, уменьшения моторной возбудимости. Показано, что лечение препаратом Пантогам актив сопровождается значительной редукцией тревожно-депрессивных расстройств, улучшением вегетативной регуляции функций сердца, тенденцией к некоторой стабилизации АД, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты внеплановых госпитализаций в связи с усугублением признаков хронической сердечной недостаточности, нестабильностью артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца, а также заметным улучшением качества жизни.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, тревожно-депрессивные расстройства, Пантогам актив.

**RESULT OF PROLONGED COMBINED THERAPY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
AND ARTERIAL HYPERTENSION WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS**

A.V. STRUTYNSKY, A.P. BARANOV, O.SH. OYNOTKINOVA, E.V. GORBACHEV, J.J. GOLUBEV

*FGBOU VO RNIMU N.I. Pirogov Russian Ministry of Health,
Str. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, 117997, Russia*

Abstract. The article presents the results of original research of the Russian drug having neuroprotective, antidepressant, anxiolytic effects in the treatment of patients with ischemic heart diseases. It was noted that in recent years has increased the prevalence of anxiety and depressive disorders in cardiological patients with chronic heart failure and hypertension. A high social importance of disability in patients with chronic heart maintains an constant interest of clinicians to develop new techniques and methods of long-term treatment. Investigated the efficiency of the inclusion of the drug Pantogam active in the long-term (12-month) integrated cardiac therapy 98 patients with chronic heart failure and hypertension with anxiety and depressive disorders. Evaluation of result took place not only with the help of instrumental methods, but also with the use of specialized standardized questionnaires. The main effect of the drug is due to the increasing resistance the brain to hypoxia, stimulating anabolic processes in neurons, reduction of excitability of the motoneurons. It has been shown that treatment with Pantogam active is accompanied by a significant reduction of anxiety and depressive disorders, improving autonomic regulation of the heart function, the trend towards a stabilization of blood pressure, increased exercise tolerance, reduced rates of unplanned hospitalization due to worsening of symptoms of chronic heart failure, unstable arterial hypertension or coronary heart disease, as well as a marked improvement in the quality of life.

Key words: chronic heart failure, anxiety-depressive disorders, Pantogam active.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наиболее частыми причинами которой являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), остается одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии. Высокая распространенность и значительная частота инвали-

дизации и преждевременной смертности больных ХСН, объясняют высокую социальную значимость заболевания и тот интерес, который клиницисты проявляют к разработке оптимальных схем длительной терапии этих больных [2, 7, 16, 17, 22].

В последние годы доказана высокая распространенность у больных ХСН и АГ тревожно-депрессивных расстройств, частота которых достигает 48-60% [5, 10, 12, 23]. При этом депрессия оказывает существенное негативное влияние на больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе пациентов с ХСН. В ряде исследований установлено, что депрессия является, прежде всего, сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций, независимо от функционального класса ХСН [20, 24, 25], в 1,5-2 раза увеличивая риск развития кардиоваскулярных катастроф и смерти от *инфаркта миокарда* (ИМ), мозгового инсульта и прогрессирующей ХСН, а также существенным ухудшением качества жизни [10, 13, 15, 18-20, 23-25].

В ряде недавних исследований продемонстрирована высокая эффективность курсового 4-8-недельного применения у больных ХСН и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами отечественного препарата *D-, L-гопантеновая кислота (Пантогам актив* компании «ПИК-ФАРМА»), обладающего не только мягким ноотропным действием, но и умеренным антидепрессивным и ангиолитическим эффектами. Показано, что препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активизирует умственную и физическую работоспособность, а также способствует редукции таких психопатологических симптомов, как астения, гипотимия, тревога, соматовегетативные расстройства [8, 9, 11].

Между тем в литературе до сих пор отсутствуют работы, посвященные изучению эффективности длительного применения препарата *Пантогам актив* в составе комбинированной кардиальной терапии для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и АГ.

Цель исследования – изучение эффективности длительной комбинированной кардиальной терапии с применением препарата *Пантогам актив* у больных ХСН и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 98 больных ХСН II-III ФК по *НУНА*, развившейся на фоне длительного течения АГ и ИБС, в том числе после перенесенного ИМ. *Критериями включения* больных явилось: 1) наличие достоверных клинических и инструментальных признаков АГ, ИБС и ХСН II-III ФК по *НУНА* в сочетании с признаками тревожных, тревожно-депрессивных расстройств (коды МКБ-10 *F40.0–F41.9*), соматоформных расстройств (*F45.0–F.45.9*), расстройств приспособительных реакций (*F43.2*), неврастении (*F48.0*) или соматогенной астении (*F06.6*); 2) информированное согласие пациента.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных ХСН и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами

Признаки	Контрольная группа n=48	Основная группа n=50	<i>P</i> ₁₋₂
Мужчины	29 (60,4%)	27 (54,0)	-
Женщины	19 (39,6%)	23(46,0%)	-
Ср. возраст, лет	66,4±3,2	67,4±3,6	-
Ср. длительность ИБС, лет	9,8±2,7	10,2±2,5	-
ИМ а анамнезе	23 (47,9%)	26 (52,0%)	-
Ср. длит-ть ХСН, лет	5,3±2,3	6,4±2,5	-
ХСН II ФК по <i>НУНА</i>	30 (62,5%)	32 (64,0%)	-
ХСН III ФК по <i>НУНА</i>	18 (37,5%)	18 (36,0%)	-
Ср. баллы шкалы ШОКС	5,52±0,3	5,62±0,4	-
Ср. длительность АГ	9,6 ±3,2	10,1±4,3	-
Ср. число госпитализаций в год (ХСН, АГ или/и ИБС)	1,26±0,11	1,34±0,10	-
СД 2 типа	9 (18,7%)	10(20,0%)	-
Инсульт в анамнезе	7 (14,6%)	8 (16,0%)	-
Суммарный балл по шкале Гамильтона (<i>HARS</i>)	14,6±1,4	15,3±1,3	-
Ср. балл по шкале депрессии <i>HADS</i>	9,7±0,7	9,8±0,6	-
Ср. балл по шкале тревоги <i>HADS</i>	10,2±1,1	9,8±0,6	-

Критериями исключения пациентов из исследования явились: 1) острый ИМ или мозговой инсульт менее чем за 3 мес. до начала исследования; 2) наличие острых или обострений хронических воспалительных заболеваний внутренних органов, а также признаков почечной или печеночной недостаточности; 3) отсутствие систематической адекватной кардиальной терапии (см. ниже) в течение не менее 3 мес. до начала исследования; 4) прием любых психотропных препаратов (антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов).

В зависимости от характера длительной комбинированной терапии, назначенной после первичного обследования, все больные были разделены на 2 группы (табл. 1). В *первую (контрольную) группу* включены 48 больных ХСН II-III ФК по *NYHA* с признаками тревожно-депрессивных расстройств (средний возраст – $66,4 \pm 3,2$ лет), которые в последующем получали базовую кардиальную терапию (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, статины, аспирин, мочегонные и в отдельных случаях дигоксин), но без применения препарата *Пантогам актив*.

Во *вторую (основную) группу* вошли 50 пациентов с ХСН II-III ФК по *NYHA* (средний возраст – $67,4 \pm 3,6$ лет) в сочетании с признаками тревожно-депрессивных расстройств, которые помимо перечисленной выше базисной кардиальной терапии, на протяжении 12 месяцев получали три 8-недельных курса терапии препаратом *Пантогам актив* в дозе 1200 мг в сутки с перерывами по 1-2 мес.

Как видно из табл. 1, по основным клиническим характеристикам (возраст, длительность заболевания, число больных, перенесших ИМ или мозговой инсульт, тяжесть течения ХСН, частота сопутствующих заболеваний, а также характер и объем кардиальной терапии у пациентов обеих групп был практически одинаковым) больные обеих групп практически не отличались друг от друга. Одинаковыми оказались также средние баллы шкал депрессии и тревоги *HARS* и *HADS* ($p > 0,1$), что в целом соответствовало наличию у большинства больных обеих групп умеренных тревожных и депрессивных расстройств.

Выраженность психопатологических расстройств и эффективность лечения препаратом *Пантогам актив* оценивали по *шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HARS)* и госпитальной шкале тревоги и депрессии *HADS*. Качество жизни оценивали по результатам опросника *SF-36*.

В работе использовались также стандартные методики ЭхоКГ-исследования на аппаратах «*Acuson-128 XP*» (США) и *Sonoage 4800* (Ю. Корея), суточного мониторирования АД и ЭКГ по Холтеру на приборе «*Schiller MT 200*» с определением основных показателей ВРС. Для оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовали шкалу ШОКС по В.Ю. Марееву. Толерантность больных к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы.

Клинико-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 12 месяцев от начала лечения (заключительный визит).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью параметрических *t*-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера (при нормальном распределении параметров), а также непараметрического критерия Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В табл. 2 представлена динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и АГ на фоне длительной комбинированной терапии. У больных *основной группы* на фоне длительной комбинированной терапии с применением препарата *Пантогам актив* наблюдалось существенное уменьшение суммарного балла *шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HARS)* на 24,2% ($p < 0,05$). Средний балл по шкалам тревоги и депрессии *HADS* также уменьшился на 21,4 и 15,4% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствовало о выраженной положительной динамике тревожно-депрессивных расстройств.

В отличие от этого, у пациентов *контрольной группы* на фоне длительной кардиальной терапии наблюдалась лишь тенденция к небольшому и недостоверному уменьшению суммарного балла шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (*HARS*) на 13,7% ($p > 0,05$), а также среднего балла по шкалам тревоги и депрессии *HADS* соответственно на 5,2% и 7,8% ($p > 0,05$).

При этом через 12 месяцев от начала лечения средние значения шкал тревоги и депрессии *HADS* у пациентов основной группы достоверно отличались от аналогичных показателей в группе контроля ($p < 0,05$), что подтверждало эффективность препарата *Пантогам актив* в существенной коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и АГ.

Таблица 2

Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и АГ на фоне длительного комбинированного лечения
 (по данным шкалы *HADS* и шкалы Гамильтона *HARS*, в баллах)

Показатели	Контрольная группа n=48		Основная группа n=50		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₂₋₄
	Исходные данные	Через 12 месяцев	Исходные данные	Через 12 месяцев			
	1	2	3	4			
Шкала тревоги HADS							
II ФК по NYHA	10,0±0,6	9,5±0,8	9,2±0,7	7,3±0,6	-	<0,05	<0,05
III ФК по NYHA	10,4±0,8	9,8±0,6	10,3±0,6	8,0±0,8	-	<0,05	=0,05
II-III ФК	9,7±0,7	9,2±0,5	9,8±0,6	7,7±0,6	-	<0,05	<0,05
Шкала депрессии HADS							
II ФК по NYHA	9,9±0,8	9,6±1,1	9,9±0,6	8,2±0,7	-	<0,05	
III ФК по NYHA	11,0±1,0	10,4±0,6	10,5±0,5	8,4±0,6	-	<0,05	<0,05
II-III ФК	10,2±1,1	9,4±0,8	10,4±0,5	8,8±0,4	-	<0,05	-
Шкала депрессии Гамильтона (HARS)							
Суммарный балл	14,6±1,4	12,6±1,2	15,3±1,3	11,6±1,0	-	<0,05	-

Эти данные ассоциировались с более выраженной положительной динамикой клинических признаков заболевания, результатов холтеровского мониторирования ЭКГ и толерантности к физической нагрузке, которые выявлялись у пациентов основной группы на фоне комбинированного лечения с применением препарата *Пантогам актив* (табл. 3).

Таблица 3

Динамика клинических признаков заболевания, результатов холтеровского мониторирования ЭКГ и толерантности к физической нагрузке на фоне лечения препаратом *Пантогам актив*

Показатели	Контрольная группа n=48		Основная группа n=50		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₂₋₄
	Исходные данные	Через 12 месяцев	Исходные данные	Через 12 месяцев			
	1	2	3	4			
Частота ХСН III ФК по NYHA	18 (37,5%)	15 (31,2%)	18 (36,0%)	12 (24,0%)	-	<0,05	<0,05
Ср. значения ФК ХСН по NYHA	2,05±0,2	1,87±0,2	2,02±0,1	1,72±0,1	-	<0,05	-
Шкала ШОКС, баллы	5,52±0,3	4,83±0,2	5,62±0,3	4,66±0,2	<0,05	<0,05	-
Дистанция 6-минутной ходьбы	345±10	385±11	342±12	415±12	<0,05	<0,001	<0,05
Частота госпитализаций в связи с ХСН, АГ или ИБС	1,26±0,1	1,06±0,11	1,34±0,10	0,92±0,06	<0,05	<0,01	=0,05
Число б-ных с частыми НЖЭ	15 (31,2%)	12 (25,0%)	18 (36,0%)	13 (26,0%)	-	-	-
Ср. частота НЖЭ в сутки	746±18	692±15	873±20	793±18	<0,05	<0,01	<0,001
Число больных с ФП	8(16,7%)	8 (16,7%)	10(20,0%)	8 (16,0%)	-	-	-
Число больных с ЖЭ 2-5 класса по B. Lown и M. Wolf	9 (18,7%)	7 (14,6%)	11 (22,0%)	8 (16,0%)	-	-	-
Ср. частота ЖЭ в сутки	392±17	332±17	469±16	388±15	<0,05	<0,01	<0,05

Как видно из таблицы, у больных *основной группы* к моменту окончания лечения наблюдалось достоверное уменьшение ($p<0,05$) частоты выявления выраженной ХСН III ФК по NYHA (на 33,3%), средних значений ФК ХСН (на 23,8%), значений шкалы ШОКС (на 17,1%), а также частоты внеплановых госпитализаций в связи с усугублением ХСН, нестабильным течением АГ или ИБС (на 31,1%). На фоне комбинированной терапии происходило также достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и дистанции 6-минутной ходьбы в среднем на 21,3% ($p<0,01$).

Кроме того, на фоне приема кардиальной терапии с использованием *Пантогам актив* отмечена тенденция к уменьшению числа больных с НЖЭ и ЖЭ 2-5 класса по классификации B. Lown и M. Wolf

($p>0,05$). Средняя частота НЖЭ в сутки у больных, имевших это нарушение ритма, достоверно уменьшилось на 9,2% ($p<0,05$), а среднее число ЖЭ – на 17,3% ($p<0,01$).

У больных контрольной группы на фоне кардиальной терапии также наблюдалось небольшое уменьшение ($p<0,05$) случаев тяжелой сердечной недостаточности (на 17,3%), средних значений шкалы ШОКС (на 12,5%), средней частоты НЖЭ и ЖЭ в сутки (на 7,2 и 15,3%) и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы (на 11,6%), хотя эти изменения были существенно менее выраженными, чем у пациентов основной группы, получавших, помимо базовой кардиальной терапии, *Пантогам актив*.

В табл. 4 представлена динамика основных показателей *вариабельности ритма сердца* (ВРС) у пациентов с ХСН, АГ и тревожно-депрессивными расстройствами. Как видно из таблицы, при первичном исследовании у больных обеих групп выявлялись значительные и одинаково выраженные нарушения вегетативного контроля над функцией сердечно-сосудистой системы, что вполне соответствовало современным представлениям об изменениях вегетативной регуляции у больных ХСН и АГ [1], особенно у пациентов с депрессивными расстройствами [19]. Наблюдалось, в частности, достоверное снижение по сравнению с нормой ($p<0,01$) основных интегральных показателей ВРС (*SDNN* и *SDANN*), а также маркеров парасимпатической активности (*rMSSD* и *pNN50*), что указывало на значительное преобладание активности симпатического звена *вегетативной нервной системы* (ВНС) и недостаточности парасимпатического тонуса.

Таблица 4

Динамика показателей ВРС на фоне длительной комбинированной терапии больных ХСН и АГ

Показатели ВРС		Контрольная группа $n=48$		Основная группа $n=50$		P_{1-2}	P_{3-4}	P_{2-4}
		Исходные данные	Через 12 месяцев	Исходные данные	Через 12 месяцев			
		1	2	3	4			
<i>SDNN</i> , мс	день	90±2,6	98,2±2,3	88±2,3	106,3±2,2	<0,05	<0,001	<0,05
	ночь	81±2,2	89,2±2,5	80±2,1	95,4±2,3	<0,05	<0,001	-
	сутки	85±2,7	93,5±2,4	84±2,4	100,2±2,2	<0,05	<0,001	<0,05
<i>SDANN</i> , мс	день	79±2,5	85±2,5	78±2,3	93±2,3	-	<0,001	<0,05
	ночь	65±2,7	74±2,4	64±2,5	80±2,2	<0,05	<0,001	-
	сутки	72±3,2	79±2,3	70±3,3	86±2,1	-	<0,001	<0,05
<i>SDNNind</i> , мс	день	42±2,0	44±2,3	40±2,2	47±2,3	-	<0,05	-
	ночь	40±2,5	45±2,3	38±2,3	50±2,2	-	<0,001	-
	сутки	41±2,3	44±2,4	39±2,4	48±1,8	-	<0,01	-
<i>rMSSD</i> , мс	день	19±2,4	23±2,5	18±2,4	27±2,3	-	<0,05	-
	ночь	23±2,5	27±3,3	21±2,5	31±2,3	-	<0,05	-
	сутки	21±2,3	25±3,4	19,6±2,4	29±2,1	-	<0,05	-
<i>pNN50</i> , %	день	4±0,9	6±1,4	5±0,8	8±1,0	-	<0,05	-
	ночь	5±1,0	5±1,2	5±0,9	12±0,8	-	<0,001	<0,01
	сутки	4,5±1,1	5,5±0,8	5±1,2	10±0,6	-	<0,001	<0,01

У пациентов основной группы через 12 месяцев лечения происходило значительное увеличение средних значений *SDNN*, *SDANN* (на 19,0%; $p<0,001$) и особенно маркеров парасимпатической активности (*rMSSD* и *pNN50*) (на 52,0%; $p<0,001$), что отражало отчетливую тенденцию к восстановлению баланса обоих звеньев ВНС и существенному снижению гиперактивации *симпто-адреналовой системы* (САС).

В отличие от этого, у больных контрольной группы, не получавших в составе комбинированной терапии препарат Пантогам актив, наблюдалось лишь небольшое увеличение *SDNN*, *SDANN* (на 9,4%; $p<0,05$), тогда как изменения маркеров парасимпатической активности (*rMSSD* и *pNN50*) были статистически незначимыми ($p>0,1$). В результате средние значения всех указанных показателей ВРС у пациентов основной группы достоверно превышали таковые у больных группы контроля ($p<0,05-0,01$), свидетельствуя об отчетливом положительном влиянии применения *Пантогам актив* на состояние вегетативной регуляции функций сердца у больных ХСН и АГ с признаками тревожно-депрессивных расстройств.

В табл. 5 представлены результаты анализа динамики показателей СМАД у больных ХСН и АГ с тревожно-депрессивными расстройствами. Из таблицы видно, что при первичном исследовании у больных обеих групп наблюдалось достоверное повышение по сравнению с нормой среднесуточного, дневного и ночного *систолического* (САД) и *диастолического АД* (ДАД) ($p<0,001$), значительное увеличение

индекса времени (ИВ) САД и ДАД ($p < 0,001$) и умеренное увеличение значений вариабельности САД и ДАД. Наблюдалось также достоверное уменьшение степени ночного снижения САД и ДАД ($p < 0,05$).

На фоне длительной комбинированной терапии у большинства больных обеих групп было отмечено не только снижение дневного, ночного и среднесуточного АД (на 8,9-14,8% по сравнению с исходным ($p < 0,05-0,001$), но и значительное уменьшение ИВ САД и ИВ ДАД (в среднем на 13,2-30,5; $p < 0,01$) и вариабельности САД и ДАД (на 21,0-35,0%; $p < 0,05-0,01$). Наблюдалось также достоверное увеличение степени ночного снижения САД и ДАД ($p < 0,05-0,01$).

Как известно, снижение дневной и ночной нагрузки давлением на ЛЖ (ИВ САД и ИВ ДАД), вариабельности АД вместе с увеличением степени его ночного снижения служат наиболее надежными критериями эффективности антигипертензивного лечения и отражают стабилизацию давления и уменьшение его суточных колебаний [2]. Следует подчеркнуть, что положительная динамика почти всех перечисленных показателей у пациентов основной группы была в 1,6-1,7 раза более выраженной, чем у больных группы контроля. Достоверные отличия результатов 2-х вариантов лечения ($p < 0,05$) были выявлены для дневных и среднесуточных значений ИВ САД, дневных значений ИВ ДАД и суточного индекса САД, что подтверждало большую эффективность длительной комбинированной терапии с использованием препарата *Пантогам актив*, уменьшавшего выраженность тревожно-депрессивных расстройств у больных ХСН и АГ.

Таблица 5

Динамика показателей СМАД на фоне длительной комбинированной терапии больных ХСН и АГ

Показатели		Контрольная группа <i>n</i> =48		Основная группа <i>n</i> =50		<i>P</i> ₁₋₂	<i>P</i> ₃₋₄	<i>P</i> ₂₋₄
		Исходные данные	Через 12 месяцев	Исходные данные	Через 12 месяцев			
		1	2	3	4			
САД	сутки	153,1±2,5	139,4±2,5	155,2±2,4	132,4±2,6	<0,001	<0,001	-
	день	159,3±2,6	146,2±2,2	162,3±2,5	139,2±2,3	<0,001	<0,001	-
	ночь	145,2±2,3	132,3±2,3	148,1±2,4	126,4±2,5	<0,001	<0,001	-
ДАД	сутки	89,6±2,2	81,5±2,9	90,6±2,3	78,4±2,6	<0,05-	<0,01	-
	день	94,4±2,5	87,3±2,4	95,3±2,4	85,2±2,5	<0,05	<0,05	-
	ночь	81,3±2,2	74,8±2,4	82,3±2,1	72,6±2,3	<0,05	<0,01	-
ИВ САД, %	сутки	57,3±2,6	46,3±2,1	59,2±2,3	41,2±1,2	<0,01	<0,001	<0,05
	день	56,5±2,4	48,5±2,2	57,6±2,2	42,2±2,2	<0,05	<0,001	<0,05
	ночь	58,2±3,0	44,2±2,4	60,6±3,2	40,2±2,4	<0,01	<0,001	-
ИВ ДАД, %	сутки	53,3±2,0	46,5±2,1	54,8±3,1	42,4±2,4	0,05	<0,01	-
	день	54,4±2,1	48,1±2,3	55,5±3,3	42,3±2,1	0,05	<0,01	<0,05
	ночь	52,6±2,2	45,8±2,2	54,4±3,2	42,1±2,3	<0,05	<0,01	-
Вариабельность САД, %	сутки	19,5±1,3	15,5±1,0	20,5±1,2	13,6±1,2	<0,05	<0,001	-
	день	20,3±1,5	16,5±1,1	21,4±1,4	14,5±1,4	<0,05	<0,001	-
	ночь	19,2±1,5	15,4±1,2	20,5±1,3	13,2±1,5	<0,05	<0,001	-
Вариабельность ДАД, %	сутки	18,9±1,6	14,9±1,3	18,3±1,3	13,0±1,5	<0,05	<0,05	-
	день	19,7±1,4	15,6±1,2	19,2±1,3	13,5±1,6	<0,05	<0,05	-
	ночь	18,3±1,6	14,5±1,5	18,6±1,5	12,6±1,7	-	<0,05	-
Суточн. индекс САД, %		6,7±0,6	8,7±0,8	6,3±0,6	10,6±0,6	<0,05	<0,01	<0,05
Суточн. индекс ДАД, %		6,3±0,9	8,2±0,9	6,7±1,0	10,2±0,9	<0,05	<0,05	-

Положительный эффект комбинированной кардиальной терапии с применением *Пантогам актив* у больных основной группы сопровождался заметным улучшением качества жизни. Так, по результатам опросника *SF-36* у большинства больных отмечена достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) таких показателей как физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, общее и психическое здоровье, болевой синдром (табл. 6). Эти результаты существенно превышали ($p < 0,05$) сходную динамику показателей качества жизни у пациентов контрольной группы, не получавших лечения *Пантогам активом*.

Динамика показателей качества жизни на фоне лечения препаратом Пантогам актив
 (по данным опросника SF-36)

Показатель оценки качества жизни	Контрольная группа n=48		Основная группа n=50		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₂₋₄
	Исходные данные	Через 12 месяцев	Исходные данные	Через 12 месяцев			
	1	2	3	4			
Физическое функционирование	59,6±5,0	62,0±2,1	56,3±4,5	68,0±2,2		<0,05	<0,05
Роль физическое функционирование	49,8±4,3	53,1±2,5	48,2±4,5	59,9±2,3		<0,05	<0,05
Боль	58,6±3,6	63,2±2,1	57,6±3,2	67,2±2,4		<0,05	-
Общее здоровье	42,2±4,6	49,8±2,4	39,3±4,6	54,8±2,3	<0,05		<0,05
Общая активность (витальность)	47,2±4,3	49,1±2,9	43,6±4,5	56,1±2,3			<0,05
Социальное функционирование	52,2±4,6	51,2±3,8	48,2±4,2	54,3±3,0		-	-
Роль эмоциональное функционирование	62,6±5,3	65,8±3,0	59,3±3,4	69,6±2,3		<0,05	-
Психическое здоровье	53,3±4,1	55,3±2,8	50,4±2,1	58,3±2,8		<0,05	-

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что включение в состав длительной комбинированной терапии больных ХСН и АГ препарата *Пантогам актив* сопровождается значительной редуцией тревожно-депрессивных расстройств, улучшением вегетативной регуляции функций сердца, тенденцией к некоторой стабилизации АД, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты внеплановых госпитализаций в связи с усугублением признаков ХСН, нестабильностью АГ или ИБС, а также заметным улучшением качества жизни.

Выводы. Включение в состав длительной комбинированной терапии больных ХСН и АГ препарата *Пантогам актив* сопровождается значительной редуцией тревожно-депрессивных расстройств, улучшением вегетативной регуляции функций сердца, тенденцией к некоторой стабилизации АД, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты внеплановых госпитализаций в связи с усугублением признаков ХСН, нестабильностью АГ или ИБС, а также заметным улучшением качества жизни.

Работа выполнена при поддержке РГНФ, грант № 14-06-01029

Литература

1. Бакаев Р.Г. Особенности формирования, прогрессирования и результатов длительной медикаментозной терапии ХСН у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда: автореф. дисс. д.м.н. М., 2010. 50 с.
2. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Агеев Ф.Т. [и др.] // Сердечная недостаточность. 2004. Т.5, № 1. С. 4–7.
3. Бурячковская Л.И. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией // Терапевтический архив. 2006. Т. 78, № 10. С. 9–14.
4. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л. Депрессии при ХСН ишемического генеза // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5, № 3. С. 141–147.
5. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний // Психические расстройства в общей медицине. 2007. Т. 2, № 1. С. 1–11.
6. Гаева Д.Б. Влияние медикаментозной коррекции депрессии на качество жизни пациентов, страдающих гипертонической болезнью, осложненной ХСН: автореф. дисс. к.м.н. М., 2011. 27 с.
7. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: монография / Под ред. Лищука А.Н. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
8. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив: механизм фармакологического действия // РМЖ. 2010. № 21. С. 2–4.
9. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 40–43.

10. Оганов Р.Г. Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска // Российский Национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса. М., 2003. С. 1–4.
11. Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования / Под ред. Копелевича В.М. М.: Триада-фарм, 2009.
12. Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. Психосоматические аспекты ХСН // Психические расстройства в общей медицине. 2011. № 2. С. 23–28.
13. Погосова Г.В. Депрессия новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология. 2002. Т. 4. С. 86–91.
14. Погосова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения // Consilium Medicum. 2002. Т. 4, № 5. С. 22–26.
15. Программа КООРДИНАТА (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования / Чазов Е.И. [и др.] // Терапевтический архив. 2006. Т. 78, № 4. С. 38–44.
16. Хадарцев А.А., Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): монография. Тула, 2003. 120 с.
17. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопсихология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.
18. Янковская В.Л. Депрессия и ХСН // Молодой ученый. 2014. №17. С. 223–227.
19. Allman E., Berry D, Nasir L. Depression and coping in heart failure patients: a review of the literature // J. Cardiovasc. Nurs. 2009. Vol. 24, №2. P. 106–117.
20. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery / Blumenthal J.A., Lett H.S., Babyak M.A. [et al.] // Lancet. 2003. № 362. P. 604–609.
21. Carney R. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 2024–2028.
22. LeMaitre J.P. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure // Am. Heart. J. 2004. Vol. 147. P. 100–105.
23. Depression in Heart Failure. A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and Associations With Clinical Outcomes / Rutledge T. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, № 8. P. 1527–1537.
24. Junger M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2005. Vol. 7. P.261–267.
25. Johnson T.J. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations // J. Card. Fail. 2012. Vol. 18, № 3. P. 246–252.

References

1. Bakaev RG. Osobennosti formirovaniya, progressirovaniya i rezul'tatov dlitel'noy medikamentoznoy terapii KhSN u bol'nykh IBS, perenesshikh infarkt miokarda [Features of the formation, progression and results of long-term drug therapy of CHF in patients with coronary artery disease, myocardial infarction] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2010. Russian.
2. Ageev FT, et al. Bol'nye s KhSN v rossiyskoy ambulatornoy praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniya (po materialam issledovaniya EPOKhA–O–KhSN) [Patients with chronic heart failure in the Russian ambulatory practice: particular contingent, diagnosis and treatment (based on the study The Age-O-CHF)]. Serdechnaya nedostatochnost'. 2004;5(1):4-7. Russian.
3. Buryachkovskaya LI. Aktivatsiya trombocitov i markery vospaleniya u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa s depressiey [Activation of platelets and inflammatory markers in patients with coronary heart disease to depression]. Terapevticheskiy arkhiv. 2006;78(10):9-14. Russian.
4. Vasyuk YA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL. Depressii pri KhSN ishemicheskogo geneza [Depression in ischemic CHF]. Serdechnaya nedostatochnost'. 2004;5(3):141-7. Russian.
5. Vasyuk YA, Dovzhenko TV. Osobennosti patogeneticheskoy vzaimosvyazi depressii i serdechno-sosudistyx zabolevaniy [Features pathogenetic relationship of depression and cardiovascular disease]. Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine. 2007;2(1):1-11. Russian.
6. Gaeva DB. Vliyanie medikamentoznoy korrektsii depressii na kachestvo zhizni patsientov, stradayushchikh gipertonicheskoy boleznyu, oslozhnennoy KhSN [Influence of drug correction of depression on quality of life of patients with essential hypertension complicated by heart failure] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.

7. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v duvosstanovitel'noy meditsine: monografiya [Cell techniques in medicine dovosstanovitel'noy: monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
8. Kovalev GI, Starikova NA. Pantogam aktiv: mekhanizm farmakologicheskogo deystviya [Pantogam asset: the mechanism of pharmacological action]. RMZh. 2010;21:2-4. Russian.
9. Medvedev VE, Albantova KA. Pantogam aktiv pri lechenii nevrolicheskih, svyazannykh so stressom i somatoformnykh rasstroystv u bol'nykh kardiologicheskogo stacionara [Pantogam asset in the treatment of neurotic, stress-related and somatoform disorders in patients of cardiological hospital]. Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine. 2009;2:40-3. Russian.
10. Oganov RG. Depressiya v kardiologii: bol'she, chem faktor riska [Depression in cardiology: more than a risk factor]. Rossiyskiy Natsional'nyy kongress kardiologov: materialy kongressa. Moscow; 2003. Russian.
11. Pantogam i Pantogam aktiv. Klinicheskoe primenenie i fundamental'nye issledovaniya [Pantogam and Pantogam asset. Clinical application and basic research]. Pod red. Kopelevicha VM. Moscow: Triada-farm; 2009. Russian.
12. Petrova NN, Kutuzova AE. Psikhosomaticheskie aspekty KhSN [Psychosomatic aspects of chronic heart failure]. Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine. 2011;2:23-8. Russian.
13. Pogosova GV. Depressiya novyy faktor riska ishemicheskoy bolezni serdtsa i prediktor koronarnoy smerti [Depression is a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death]. Kardiologiya. 2002;4:86-91. Russian.
14. Pogosova GV. Depressiya u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa i novye vozmozhnosti ee lecheniya [Depression in patients with coronary heart disease and its treatment opportunities]. Consilium Medicum. 2002;4(5):22-6. Russian.
15. Chazov EI, et al. Programma KOORDINATA (kliniko-epidemiologicheskaya programma izucheniya depressii v kardiologicheskoy praktike u bol'nykh arterial'noy gipertoniey i ishemicheskoy boleznyu serdtsa): rezultaty terapevticheskoy chasti mnogotsentrovogo issledovaniya [COORDINATE Program (clinico-epidemiological study of depression program in cardiology practice in patients with hypertension and coronary heart disease): results of a multicenter study of the therapeutic]. Terapevticheskiy arkhiv. 2006;78(4):38-44. Russian.
16. Khadartsev AA, Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya): monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in Rehabilitation (diagnostics and correction): monograph]. Tula; 2003. Russian.
17. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress, as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.
18. Yankovskaya VL. Depressiya i KhSN [Depression and heart failure]. Molodoy uchenyy. 2014;17:223-7. Russian.
19. Allman E, Berry D, Nasir L. Depression and coping in heart failure patients: a review of the literature. J. Cardiovasc. Nurs. 2009;24(2):106-17.
20. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet. 2003;362:604-9.
21. Carney R. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2001;104:2024-8.
22. LeMaitre JP. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. Am. Heart. J. 2004;147:100-5.
23. Rutledge T, et al. Depression in Heart Failure. A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and Associations With Clinical Outcomes. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;48(8):1527-37.
24. Junger M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. Eur. J. Heart Fail. 2005;7:261-7.
25. Johnson T.J. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations. J. Card. Fail. 2012;18(3):246-2.

Библиографическая ссылка:

Струтынский А.В., Баранов А.П., Ойноткинова О.Ш., Горбачёва Е.В., Голубев Ю.Ю. Результаты длительной комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией с тревожно-депрессивными расстройствами // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-17.pdf> (дата обращения: 02.12.2016). DOI: 10.12737/23516.

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ 16-18 ЛЕТ
С ПРЕГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИМЕЮЩИХ
РАЗНЫЙ СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

Е.Н. КАЗИДАЕВА, Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Целью исследования явилось выяснение особенностей вегетативного статуса подростков с прегипертензией и мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный суточный профиль артериального давления. В период с 2010 по 2015 год 144 подростка 16-18 лет с мягкой первичной артериальной гипертензией (средний возраст $16,9 \pm 0,8$ года) без медикаментозной нагрузки, из них в возрасте 16 лет – 50 человек (34,7%), 17 лет – 58 человек (40,3%), 18 лет – 36 человек (25,0%) были обследованы в условиях дневного стационара с проведением амбулаторного (в домашних условиях) суточного полифункционального мониторинга электрокардиограммы, артериального давления и реопневмограммы (КТ-04-АД-3М, Инкарт, Санкт-Петербург). Интервалы между измерениями артериального давления составили 30 минут днем и 60 минут ночью.

Недостаточное ночное снижение артериального давления («*non-dipper*» – менее 10%) наблюдалось у 20 человек (13,9%), повышенное («*over-dipper*» – более 20%) – у 29 (20,1%) и нормальное (оптимальное) – тип «*dipper*» (10-20%) – у 95 юношей (66,0 %). Тип «*night-peaker*» не был выявлен. Выделенные группы исходно были сопоставимы по возрасту, росту, весу и индексу массы тела.

У молодых людей с избыточным ночным снижением артериального давления («*over-dipper*») были выше частота сердечных сокращений и дневное диастолическое артериальное давление и ниже – мощность дневного спектра variability сердечного ритма за счет волн всех трех диапазонов, что может указывать на повышение чувствительности к симпато-адреналовым влияниям. Наиболее высокие показатели variability сердечного ритма во время бодрствования, свидетельствующие о достаточных резервах адаптации, наблюдались в группе подростков с типом «*non-dipper*», у которых наблюдались самые низкие показатели частоты сердечных сокращений и диастолического артериального давления в дневное время, однако более высокие ночные величины систолического и диастолического артериального давления. Выявленные взаимосвязи липидного спектра (холестерин, триглицериды) с показателями суточного спектра variability сердечного ритма, в том числе с ночным приростом мощности спектра разных диапазонов, подтверждают значимость этой методики в клинической практике.

Ключевые слова: подростки, мягкая артериальная гипертензия, холтеровское мониторирование, variability сердечного ритма.

**AUTONOMIC STATUS FEATURES IN ADOLESCENTS AGED 16-18 YEARS WITH PRE- OR MILD
ARTERIAL HYPERTENSION HAVING DIFFERENT CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE**

E.N. KAZIDAEVA, YU.L. VENEVTSEVA

Medical Institute of Tula State University, Lenin pr., 92. Tula, 300012, Russia

Abstract. The aim of the study was to examine features of autonomic status in adolescents with pre- or mild arterial hypertension having different circadian blood pressure profile. From 2010 to 2015 yr 144 adolescents aged 16-18 years (mean age 16.8 ± 0.8 yrs) with essential mild hypertension without medication underwent polyfunctional outpatient Holter monitoring (electrocardiogram+blood pressure+chestplethysmography; Incart, SPb, Russia). 50 patients were aged 16 (34/7%), 58 (40.3%) – 17 years, 36 (25.0%) – 18 years. Blood pressure was measured 2 times per hour in the day-time and once per hour during sleep.

Non-dipper systolic blood pressure pattern (<10%) was seen in 20 patients (13.9%), over-dipper (>20%) – in 29 patients (20.1%) and dipper – in 95 adolescents (66.0%). No differences were found in the age, height, weight and body mass index between groups.

Adolescents in over-dipper group had greater heart rate and diastolic blood pressure while awake, but lower total power of heart rate variability and spectral power in all bands (very low frequency, low frequency and high frequency) in the day-time. This may be due to high sensitivity of the myocytes to sympathetic-adrenal influence.

The significantly greater total power of high rate variability was detected in non-dipper group. These adolescents had lower heart rate and diastolic blood pressure in the day-time whereas nocturnal parameters of both systolic and diastolic blood pressure in this group were greater.

Obtained relationships between total lipid spectrum (cholesterol, triglycerides) and high rate variability parameters includes nocturnal spectral power increase in different spectral bands confirm clinical significance of this diagnostic method.

Key words: adolescents, mild essential arterial hypertension, Holter monitoring, heart rate variability.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний взрослого населения во всем мире, в том числе и в России, требующей ранней профилактики [1].

В патогенезе АГ, особенно в начальной фазе ее формирования, ведущая роль отводится расстройствам нейровегетативной регуляции, среди которых чаще всего отмечается повышение активности симпатoadrenalовой системы [2]. Вместе с тем, данная проблема в популяции молодых людей, особенно подростков, представляются недостаточно разработанной [3, 4], особенно с учетом степени ночного снижения артериального давления [5].

Целью исследования – выяснение особенностей вегетативного статуса подростков с прегипертензией и мягкой АГ, имеющих разный профиль артериального давления.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 144 подростка 16-18 лет с мягкой первичной АГ (средний возраст $16,9 \pm 0,8$ года) без медикаментозной нагрузки, из них в возрасте 16 лет – 50 человек (34,7%), 17 лет – 58 человек (40,3%), 18 лет – 36 человек (25,0%). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Юноши были обследованы в условиях дневного стационара ГУЗ «Городская больница № 7» Тулы в период с января 2010 по декабрь 2015 года с проведением амбулаторного (в домашних условиях) суточного полифункционального мониторирования ЭКГ, АД и реопневмограммы (КТ-04-АД-3М, Инкарт, Санкт-Петербург). Во время суточного мониторирования интервалы между измерениями АД составили 30 минут днем и 60 минут ночью. Время сна определялось индивидуально по актиграфии и записям в дневниках пациентов.

При анализе данных мониторирования оценивалась суточная динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС), выявлялись, классифицировались и подсчитывались нарушения ритма и проводимости, рассчитывались средний уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные и ночные часы, а также величина ночного снижения АД (НССАД и НСДАД), показывающая, на сколько процентов уровень АД ночью ниже, чем днем. За норму принимали величины АД <135/85 мм рт. ст. днем и <120/70 мм рт. ст. ночью [7]. Суточный профиль АД оценивали по следующим нормативам: достаточное снижение АД – «*dipper*» (10-20%), недостаточное снижение АД – «*non-dipper*» (менее 10%), парадоксальная ночная гипертензия – «*night-peaker*» (менее 0), избыточное снижение – «*over-dipper*» (более 20%) [8]. Для оценки *вариабельности сердечного ритма* (BCP) использовали спектральный анализ [9].

Для статистической обработки использовали пакеты анализа *STATISTICA 6.0*, *STATPLUS 6.0*, *MS EXCEL 7.0*. Были выполнены первичный и разведочный анализы, корреляционный и однофакторный дисперсионный анализы данных. Для определения связи (корреляции) двух численных переменных использованы тесты Пирсона (тест предполагает нормальный тип распределения данных) и Спирмена (не зависит от типа распределения данных). Учитывались только статистически значимые коэффициенты корреляции. Данные представлены как $M \pm \sigma$. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Недостаточное НС АД («*non-dipper*» – менее 10%) наблюдалось у 20 человек (13,9 %), повышенное («*over-dipper*» – более 20%) – у 29 (20,1%) и нормальное (оптимальное) НС АД («*dipper*» – 10-20%) – у 95 юношей (66,0%). Тип «*night-peaker*» не был выявлен. Выделенные группы исходно были сопоставимы по возрасту, росту, весу и *индексу массы тела* (ИМТ), (табл. 1).

Среди факторов риска превалировала отягощенная наследственность - у 65 (45,1%) человек, гиподинамия – у 50 (34,7%) человек, курение – у 17 (11,8%). Дислипидемия зарегистрирована у 26 человек (18,1%) (табл. 1).

При мониторировании АД в нашей выборке не было различий в средних величинах дневного САД во всех трех подгруппах. Однако если у «*non-dippers*» САД находилось на верхней границе нормы, составляя 136,0 мм рт. ст., то в остальных группах превышало пороговые значения и равнялось 138,8 мм рт. ст. у «*dippers*» и 139,0 мм рт. ст. у «*over-dippers*». Средняя величина ДАД в дневное время была ниже у «*non-dippers*», чем у «*over-dippers*» (соответственно $67,2 \pm 8,5$ и $73,3 \pm 6,8$ мм рт. ст., $p=0,01$), хотя в ночное время наблюдалось обратное соотношение (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика юношей с разным суточным профилем АД, $M \pm \sigma$

Показатели	<i>Non-dippers</i> (n=20)	<i>Dippers</i> (n=95)	<i>Over-dippers</i> (n=29)
	1	2	3
Средний возраст, годы	17,1±0,9	16,9±0,8	16,9±0,8
Курение, n (%)	1 (5,0)	14 (15,8)	2 (6,9)
Семейный анамнез АГ, n (%)	9 (45,0)	42 (44,2)	15 (51,7)
Рост, см	180,5±6,6	177,8±13,2	177,8±6,9
Масса тела, кг	82,5±16,9	81,3±14,4	78,2±14,9
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3±5,1	25,4±4,3	24,7±4,3
Общий холестерин, ммоль/л	3,8±1,0	4,0±0,8	4,3±0,9
Триглицериды, ммоль/л	0,97±0,48	1,04±0,64	1,15±0,75
Дислипидемия, n (%)	5 (25,0)	12 (12,6)	9 (69,0)
Низкая двигательная активность, n (%)	7 (41,2)	34 (44,3)	9 (41,7)

Примечание: достоверность различий: * – при $P < 0,05$; ** – при $P < 0,01$

Таблица 2

Показатели суточного мониторинга АД, $M \pm \sigma$

Показатели	<i>Non-dippers</i> (n=20)	<i>Dippers</i> (n=95)	<i>Over-dippers</i> (n=29)	p
	1	2	3	
Ср. САД, мм рт. ст., день	136,0±9,0	138,8±10,7	139,0±10,6	нд
Ср. ДАД, мм рт. ст., день	67,2±8,5	69,3±6,8	73,3± 6,8	p 1-3=0,01
Ср. САД, мм рт. ст., ночь	128,0±9,3	122,0±9,7	114,4±8,3	p 1-2<0,01 p 1-3<0,00001 p 2-3<0,0001
Ср. ДАД, мм рт. ст., ночь	62,7±8,1	55,7±6,1	51,2±5,6	p 1-2<0,01 p 1-3<0,00001 p 2-3<0,001

По данным суточного мониторинга ЭКГ средняя величина ЧСС днем была достоверно ниже у «*non-dippers*» (79,8±10,7 уд/мин), чем у «*dippers*» (85,1±19,1 уд/мин) и «*over-dippers*» (91,6±11,3 уд/мин; табл. 3). Ночью средняя ЧСС была выше у лиц с суточным профилем АД «*over-dippers*» (61,4 ± 8,6 уд/мин), чем у юношей «*non-dippers*» (56,4 ± 8,2 уд/мин, $P=0,045$). Однако циркадианный индекс не различался и составил 142,7 у «*non-dippers*»; 143,1 – у «*dippers*» и 149,2 – у «*over-dippers*». Можно видеть, что у лиц с типом «*over-dippers*» наблюдается усиление циркадианного профиля ЧСС, что может быть связано с повышением чувствительности миокарда к симпатическим влияниям в дневное время [9].

Спектральный анализ ВСР показал (табл. 3), что у «*over-dippers*» была ниже мощность волн очень низкой частоты, *VLF* ($p < 0,01$) днем по сравнению с другими группами, что может отражать уменьшение влияния медленнодействующих гуморальных структур в регуляции сердечного ритма на протяжении длительных промежутков времени. Этот факт представляется крайне важным, так как в некоторых зарубежных работах именно снижение мощности волн *VLF* повышало риск внезапной сердечной смерти и неблагоприятных сердечных событий [10]. Мощность высокочастотного компонента *HF* в дневном спектре у «*over-dippers*» ($p < 0,05$) также была ниже, что свидетельствует об уменьшении парасимпатических влияний. Таким образом, в группе «*over-dippers*» наблюдается умеренное снижение общей мощности спектра в течение суток за счет всех трех диапазонов, что может свидетельствовать о повышенной реактивности.

В группе «*non-dippers*» была выше мощность волн очень низкой частоты, *VLF* ($p < 0,01$) днем по сравнению с другими группами, а в ночное время – относительно группы «*dippers*» ($p < 0,05$). Кроме того, у «*non-dippers*» была выше мощность волн низкочастотного спектра *LF* в дневное время по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Мощность высокочастотного компонента *HF* в дневном спектре у «*non-dippers*» ($p < 0,05$) также была выше, что свидетельствует об увеличении парасимпатических влияний.

Спектральные характеристики variability сердечного ритма у подростков
 с пограничной АГ, $M \pm \sigma$

Показатели	<i>Non-dippers</i> (n=20)	<i>Dippers</i> (n=95)	<i>Over-dippers</i> (n=29)	Достоверность различий
	1	2	3	
Ср. ЧСС/день, уд/мин	79,8±10,7	85,1±9,1	91,6±11,3	p 1-2=0,048 p 1-3=0,0006 p 2-3=0,006
Ср. ЧСС/ночь, уд/мин	56,4±8,2	59,9±7,6	61,4±8,6	p 1-3=0,045
Циркадный индекс	142,7±16,6	143,1±12,2	149,2±15,8	нд
VLF_d , mc^2	4622,3±2551,7	3325,0±1638,4	2719,6±1169,5	p 1-2=0,04 p 1-3=0,005 p 2-3=0,03
LF_d , mc^2	3090,5±1389,6	2243,5±1032,9	2021,4±904,6	p 1-2=0,02 p 1-3=0,005
HF_d , mc^2	1219,9±795,4	819,5±582,5	606,3±350,6	p 1-2=0,04 p 1-3=0,004 p 2-3=0,02
$nHF\%$ д	26,2±7,6	25,4±7,2	21,7±7,1	p 1-3=0,04 p 2-3=0,02
$VLF_{ночь}$, mc^2	8451,1±3483,3	6817,9±3073,5	6121,0±3269,1	p 1-3=0,02
$LF_{ночь}$, mc^2	4416,1±2444,0	3698,9±1807,8	3636,9±2352,6	нд
$HF_{ночь}$, mc^2	2357,8±1232,8	2336,3±1662,4	2335,8±2014,8	нд
$nHF\%$ н	34,9±9,1	36,6±10,4	36,0±11,8	нд

Примечание: достоверность различий: * – при $P < 0,05$; ** – при $P < 0,01$

В норме анализ 24-часовых холтеровских записей обнаруживает четкую циркадианную ритмику спектральных маркеров симпатической и вагальной модуляции с преобладанием симпатического влияния днем и парасимпатического – ночью.

Считается, что волны LF являются маркером симпатической, а HF – парасимпатической модуляции, а отношение LH/HF представляет синтетический индекс симпато-вагального баланса, который в норме составляет 1,5-2,0. Вместе с тем, высказано мнение, что волны LF не отражают симпатическую активность сердца, а характеризуют состояние системы регуляции сосудистого тонуса или чувствительность барорефлекторных механизмов [11]. В течение ночного сна система артериальной барорецепции действует в качестве буфера, смягчающего эффекты симпатической активации во время как быстрого, так и медленного сна путем немедленных изменений тонуса вагуса [12, 13]. Таким образом, в группе «*non-dippers*» наблюдается умеренное повышение общей мощности спектра в дневное время за счет всех трех диапазонов.

Таблица 4

Динамика мощности волн разных диапазонов в ночное время у молодых людей
 с пограничной АГ, $M \pm \sigma$

Показатель	<i>Non-dippers</i> (n=20)	<i>Dippers</i> (n=95)	<i>Over-dippers</i> (n=29)	p
	1	2	3	
% прироста VLF	128,6±125,4	127,4±95,6	141,0±113,6	
% прироста LF	65,0±101,5	80,0±88,1	85,8±101,3	
% прироста HF	179,0±226,6	233,2±222,2	304,8±275,5	p 1-3=0,04
Недостаточный прирост мощности спектра, n (%)	10 (50,0)	41 (43,2)	11 (37,9)	нд
Избыточный прирост мощности спектра, n (%)	4 (20,0)	27 (29,5)	14 (48,3)	p 1-3=0,04

Примечание: достоверность различий: * – при $P < 0,05$

Практический опыт показывает, что более ранним признаком дизадаптации (до того, как происходит глобальное снижение ВСП в течение суток) является недостаточный прирост (иногда – снижение) или же избыточное ночное увеличение мощности волн разных диапазонов, причем не только *HF* (дыхательных).

Показатели прироста мощности всех составляющих спектра в нашей выборке содержит табл. 4. Можно видеть, что в большей степени (в 1,5-2,5 раза) в ночное время возрастает мощность *дыхательных волн (HF)*, в 1,1-1,5 раза – мощность диапазона *VLF* и на 60-100% – *вазомоторных волн (LF)*.

У лиц молодого возраста с синдромом вегетативной дисфункции может наблюдаться как недостаточный (преимущественно диапазона *LF*, и, реже – *HF*), так и избыточный прирост ночной мощности спектра (чаще – диапазонов *VLF* и *HF*). В первом случае это указывает на недостаточность парасимпатической составляющей вегетативного баланса, во втором – на ее избыточность как проявление стресса.

С учетом клинических данных последний вариант является менее «патологическим», он легче поддается коррекции. Недостаточный прирост мощности наблюдается также и у лиц среднего и пожилого возраста с мягкой АГ, свидетельствуя об исчерпании функциональных резервов.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь показателей липидного спектра с данными ЧСС и ВСП. Так, уровень холестерина был положительно связан со средней ЧСС в ночное время ($r=0,183$) и отрицательно – со средним ДАД в ночное время ($r=-0,174$), *nHF%* как в дневное ($r=-0,17$), так и в ночное время ($r=-0,17$), а также с избыточным приростом *LF* ($r=-0,17$). Уровень триглицеридов был положительно связан с избыточным приростом *VLF* и отрицательно – со средним ДАД в ночное время ($r=-0,172$) и % снижения САД ($r=-0,177$) и ДАД ($r=-0,219$) в ночное время.

Заключение. У подростков 16-18 лет с пограничной или мягкой АГ имеются особенности функционального состояния и вегетативной регуляции: у молодых людей с избыточным ночным снижением АД («*over-dippers*») по данным холтеровского мониторирования были выше ЧСС и дневное ДАД и ниже – мощность дневного спектра ВСП за счет всех трех диапазонов, что может указывать на повышение чувствительности к симпато-адреналовым влияниям.

Наиболее высокие показатели ВСП во время бодрствования, свидетельствующие о достаточных резервах адаптации, наблюдались в группе подростков с типом «*non-dippers*», у которых наблюдалось самые низкие показатели ЧСС и ДАД в дневное время, однако более высокие ночные величины САД и ДАД.

Выявленные взаимосвязи липидного спектра (холестерин, триглицериды) с показателями суточного спектра ВСП, в том числе с ночным приростом мощности спектра разных диапазонов, подтверждают значимость методики ВСП в клинической практике.

Полученные результаты требуют дальнейших исследований с анализом дополнительных клинических и инструментальных данных.

Литература

1. Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неспецифических заболеваний в России // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 4, №102. С. 6–13.
2. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония. Тверь: Научное издание, 2007. 216 с.
3. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. М.: Миклош, 2007. 288 с.
4. Спивак Е.М. Характер нарушений функционального состояния вегетативной нервной системы при первичной артериальной гипертензии у подростков // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20, № 2. С. 121–124.
5. Евсеева М.Е., Мищенко Е.А., Ростовцева М.В., Галькова И.Ю., Чудновский Е.В., Русиди А.В., Смирнова Т.А., Иванова Л.В. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии // Артериальная гипертензия. 2013. Vol. 19, №3. С. 263–269. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-3-263-269.
6. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 3-е изд. М.: ИД «Медпрактика-М», 2011. 456 с.
7. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. [et al.] // J. Hypertens. 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1357.
8. Pickering T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and non-dippers // Circulation. 1990. Vol. 81, №2. P. 700–702.
9. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // Circulation. 1996. Vol. 93, № 5. P. 1043–1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
10. Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure / Guzzetti S., La Rovere M.T., Pinna G.D. [et al.] // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26, № 4. P. 357–362.

11. Goldstein D.S., Benthо O., Park M.Y., Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes // *Exp Physiol.* 2011. Vol.96, №12. P. 1255–1261.

12. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability / Scholz U.J., Bianchi A.M., Cerruti S. [et al.] // *Physiol. Behav.* 1997. Vol. 62, № 5. P. 1037–1043.

13. Iellamo F., Placidi F., Marciani M.G., Romigi A., Tombini M., Aquilani S., Massaro M., Galante A., Legramante J.M. Evidence From Autonomic Assessment of Sleep Macroarchitecture and Microarchitecture // *Hypertension.* 2004. №43. P. 814–819.

References

1. Boytsov SA, Oganov RG. Ot profilakticheskoy kardiologii k profilaktike nespetsificheskikh zabolevaniy v Rossii [From preventive cardiology for the prevention of non-specific diseases in Russia]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2013;4(102):6-13. Russian.

2. Kushnir SM, Antonova LK. Vegetativnaya disfunktsiya i vegetativnaya distoniya [Autonomic dysfunction, and vegetative dystonia]. Tver': Nauchnoe izdanie; 2007. Russian.

3. Kislyak OA. Arterial'naya gipertenziya v podrostkovom vozraste [Hypertension in adolescence]. Moscow: Miklosh; 2007. Russian.

4. Spivak EM. Kharakter narusheniy funktsional'nogo sostoyaniya vegetativnoy nervnoy sistemy pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii u podrostkov [The nature violations of the functional state of the autonomic nervous system in essential hypertension in adolescents]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2014;20(2):121-4. Russian.

5. Evsev'eva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, Gal'kova IY, Chudnovskiy EV, Rusidi AV, Smirnova TA, Ivanova LV. Sutochnyy profil' arterial'nogo davleniya u lits mladogo vozrasta s priznakami predgipertenzii [Circadian blood pressure profile in young adults with signs of prehypertension]. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013;19(3):263-9. DOI:10.18705 /1607-419X-2013-19-3-263-269. Russian.

6. Makarov LM. Kholterovskoe monitorirovanie [Holter]. 3-e izd. Moscow: ID «Medpraktika-M»; 2011. Russian.

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.

8. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and non-dippers. *Circulation.* 1990;81(2):700-2.

9. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.

10. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Different spectral components of 24h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2005;26(4):357-62.

11. Goldstein DS, Benthо O, Park MY, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol.* 2011;96(12):1255-61.

12. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerruti S, et al. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol. Behav.* 1997;62(5):1037-43.

13. Iellamo F, Placidi F, Marciani MG, Romigi A, Tombini M, Aquilani S, Massaro M, Galante A, Legramante JM. Evidence From Autonomic Assessment of Sleep Macroarchitecture and Microarchitecture. *Hypertension.* 2004;43:814-9.

Библиографическая ссылка:

Казидзева Е.Н., Веневцева Ю.Л. Особенности вегетативного статуса подростков 16-18 лет с прегипертензией и мягкой артериальной гипертензией, имеющих разный суточный профиль артериального давления // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2016. №4. Публикация 2-18. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-18.pdf> (дата обращения: 08.12.2016). DOI: 10.12737/23517.

УДК: 618.3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПРЕДЛЕЖАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ
(краткое сообщение)

В.Г. ВОЛКОВ

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. Актуальность: среди причин, влияющих на показатели материнской и перинатальной смертности, одно из центральных мест занимает предлежание плаценты. Вопросы распространенности этой патологии находятся в центре внимания акушеров-гинекологов.

Цель исследования: изучить частоту предлежания плаценты в Тульской области.

Методы: проведен анализ частоты кровотечений в родах по поводу предлежания плаценты за период с 2007-2009 и 2011-2014 гг. по материалам официальной статистики.

Результаты: в Тульской области частота кровотечения в родах в связи с предлежанием плаценты выше чем в РФ и Центральном федеральном округе и не имеет тенденции к снижению. Средние значения составили: в Тульской области – $2,7 \pm 0,34$ на 1000 родов, в Центральном федеральном округе – $2,14 \pm 0,08$, в РФ – $2,02 \pm 0,13$.

Выводы: распространенность предлежания плаценты в Тульской области на уровне $2,7 \pm 0,34$ на 1000 родов, эта патология остается серьезным акушерским осложнением.

Ключевые слова: предлежание плаценты, кровотечения, роды, беременность.

PREVALENCE OF PLACENTA PREVIA IN TULA REGION
(brief report)

V.G. VOLKOV

Tula State University, Medical Institute, pr. Lenina 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. Relevance. Among the causes influencing maternal and perinatal mortality, one of the Central places takes placenta previa. Questions of the prevalence of this pathology are the focus of obstetricians and gynecologists.

The purpose of the study: to study the frequency of placenta previa in the Tula region.

Methods: analysis of the frequency of bleeding in childbirth about of placenta previa in the period from 2007-2009 and 2011-2014 by the official statistics.

Results: In the Tula region, the frequency of bleeding in childbirth when placenta previa is higher than in Russia and Central Federal district and has no tendency to decrease. The average values amounted to: in the Tula region – $2,7 \pm 0,34$ per 1000 births, in the Central Federal district of $2,14 \pm 0,08$ in Russia – $2,02 \pm 0,13$.

Conclusions. The prevalence of placenta previa in the Tula region at $2,7 \pm 0,34$ per 1000 births, this pathology remains a serious obstetric complication.

Key words: placenta previa, bleeding, childbirth, pregnancy.

Введение. Предлежанием плаценты называют прикрепление ее какой-либо частью или полностью в области нижнего сегмента матки и отношение ее к внутреннему зеву. Повышение частоты предлежания плаценты в последнее время объясняют увеличением числа аборт и внутриматочных вмешательств, кесаревых сечений [5, 8]. Предлежание плаценты опасно появлением кровотечения, которое может возникнуть в начале второй половины беременности, вследствие формирования нижнего сегмента. Чаще кровотечение наблюдают в последние недели беременности, когда начинают появляться сокращения матки. В последнее годы была доказана возможность миграции плаценты во время беременности [2, 8]. Установлено, что частота предлежания плаценты во II триместре беременности в 7-11 раз выше, чем к началу родов, и что предлежащая плацента во II или III триместрах постепенно мигрирует от шейки вверх к телу матки [2]. В структуре причин преждевременных родов в Тульской области на дородовые кровотечения приходится в целом 1,9%, однако в группе новорожденных с массой тела от 500 до 2499 г – 4,9% [3].

Цель исследования: изучить частоту кровотечений при предлежании плаценты в структуре осложнений родов по Тульской области

Материалы и методы исследования. В исследование включили данные за 2007-2009 и 2011-2014 гг. из открытых источников: «Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность служ-

бы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации» за 2008-2015 гг. [1] В связи с тем, что показатель в 2010 г по Тульской области на порядок превышал имеющиеся показатели (19,68 на 1000 родов) этот год исключен из анализа.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов программ *Statistica 7.0*, применялись методы описательной статистики. За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Частота встречаемости кровотечений при предлежании плаценты в родах представлена на рис.

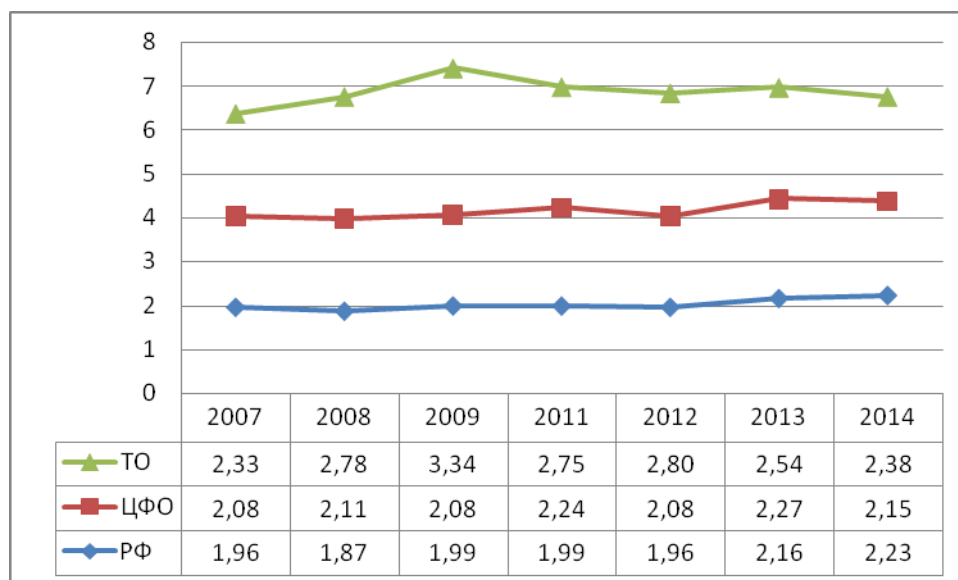


Рис. Кровотечения при предлежании плаценты осложнившие течение родов (на 1000 родов).
 Примечание: ТО – Тульская область, ЦФО – Центральный федеральный округ,
 РФ – Российская Федерация

Как видно из рисунка в Тульской области частота кровотечения в родах в связи с предлежанием плаценты выше чем в РФ и Центральном федеральном округе. Частота предлежаний плаценты за анализируемый период, практически не меняется. Средние значения составили: по Тульской области – $2,7 \pm 0,34$ на 1000 родов, в Центральном федеральном округе – $2,14 \pm 0,08$, в РФ – $2,02 \pm 0,13$.

В 2013 году в структуре причин материнской смерти в Российской Федерации акушерские кровотечения заняли второе место. Показатель материнской смертности от кровотечений составил 2,59 на 100000 родившихся живыми (в 2012 году – 2,52), т.е. отмечен рост показателя на 2,8%. За период 2011-2013 гг. показатель материнской смертности от кровотечений, обусловленных преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты, снизился на 20,1% (с 1,39 на 100 000 родившихся живыми в 2011 году до 1,11 в 2013 году) [6].

В 2014 году акушерские кровотечения занимали третье место в структуре причин материнской смерти в Российской Федерации. Показатель материнской смертности от кровотечений в 2014 году уменьшился на 34,4% (с 2,59 на 100000 родившихся живыми в 2013 году до 1,70 в 2014 году), число случаев смерти сократилось с 49 до 33 соответственно. В структуре кровотечений, явившихся причиной материнской смерти, в 2014 году преобладали кровотечения вследствие преждевременной отслойки и предлежания плаценты (57,6 %) [4].

В Тульской области материнской смертности от кровотечений в результате предлежания плаценты с 2001 по 2015 гг не зарегистрировано.

Общая распространенность предлежания плаценты в мире составила 5,2 на 1000 беременностей (95% ДИ: 4.5-5.9). Тем не менее, существуют доказательства региональных колебаний ($P=0,0001$); Распространенность была самой высокой среди азиатских исследований (12,2 на 1000 беременностей; 95% ДИ: 9.5-15.2) и ниже среди исследований, проведенных в Европе (3,6 на 1000 беременностей; 95% ДИ: 2.8-4.6), Северная Америка (2,9 на 1000 беременностей; 95 % ДИ: 2,3-3,5) и к югу от Сахары (2,7 на 1000 беременностей; 95% ДИ: 0.3-11.0). Распространенность предлежания плаценты в целом по анализу литературы составила 4,3 на 1000 беременностей (95% ДИ: 3.3-5.4) [7]. По данным анализа в Тульской области частота кровотечения при предлежании плаценты составила в среднем 2.7 на 1000 родов, что примерно соответствует распространенности в Северной Америке и к югу от Сахары.

Выводы: распространенность предлежания плаценты в Тульской области составляет $2,7 \pm 0,34$ на 1000 родов, и эта патология остается серьезным акушерским осложнением.

Литература

1. Александрова Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2013. С. 18–20.
2. Горин В.С., Зайцева Р.К., Серебренникова Е.С., Чернякина О.Ф., Кугушев А.В. Аномалии расположения плаценты: акушерские и перинатальные аспекты // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т.10, № 6.С. 26–31
3. Мартыненко П.Г., Волков В.Г., Гранатович Н.Н. Эпидемиология преждевременных родов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 104–106.
4. Министерство здравоохранения РФ, методическое письмо «Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году». М., 2015.
5. Фадеева Н.И., Бельницкая О.А., Мяделец И.А., Сердюк Г.В., Николаева М.Г. Факторы риска формирования предлежания плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 3. С. 25–31.
6. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Сидорова И.С., Никитина Н.А. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты конфиденциального аудита в 2013 году. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-7509 от 02.10.2014.
7. Cresswell J.A., Ronsmans C., Calvert C., Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis // Trop Med Int Health. 2013. №18. P. 712–724. DOI:10.1111/tmi.12100.
8. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta //Obstet Gynecol. 2015. Vol. 126, №3. P. 654–668. DOI:10.1097.

References

1. Aleksandrova GA. Osnovnye pokazateli zdorov'ia materi i rebenka, deiatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozhenia v Rossiyskoy Federatsii [Key indicators of maternal and child health, child health service activities and obstetrics in the Russian Federation]. Moscow; 2013. Russian.
2. Gorin VS, Zajceva RK, Serebrennikova ES, Chernjakina OF, Kugushev AV. Anomalii raspolozhenija placenty: akusherskie i perinatal'nye aspekty [Anomalies of placenta location: obstetric and perinatal aspects]. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2010;10(6):26-31. Russian.
3. Martynenko PG, Volkov VG, Granatovich NN. Epidemiologiya prezhdevremennykh rodov [Epidemiology of Premature Birth]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009;16(2):104-6. Russian.
4. Ministerstvo zdravookhraneniya RF, metodicheskoe pis'mo «Materinskaya smertnost' v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu» [«Maternal mortality in the Russian Federation in 2014»]. Moscow; 2015. Russian.
5. Fadeeva NI, Bel'nickaja OA, Mjadelec IA, Serdjuk GV, Nikolaeva MG. Faktory riska formirovaniya predlezhanija placenty [Risk factors for the formation of placenta previa]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. 2016;65(3):25-31. Russian.
5. Filippov OS, Guseva EV, Sidorova IS, Nikitina NA. Materinskaya smertnost' v Rossiyskoy Federatsii: analiz ofitsial'nykh dannyx i rezul'taty konfidencial'nogo audita v 2013 godu [Maternal mortality in the Russian Federation: the official analysis of the data and the results of the confidential audit in 2013]. Metodicheskoe pis'mo Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii № 15-4/10/2-7509 ot 02.10.2014. Russian.
6. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2013;18:712-24. DOI:10.1111/tmi.12100.
7. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. Obstet Gynecol. 2015;126(3):654-68. DOI:10.1097.

Библиографическая ссылка:

Волков В.Г. Распространенность предлежания плаценты в Тульской области (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-19. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-19.pdf> (дата обращения: 09.12.2016).

ПРОЯВЛЕНИЯ ЛУЧЕВОГО И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. МАСЛЮКОВА, Л.И. КОРЫТОВА, С.В. ОДИНЦОВА, И.В. ТИМЕРГАЛИН, А.И. УРБАНСКИЙ,
О.В. КОРЫТОВ, Е.М. ОБУХОВ

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
ул. Ленинградская, 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758, Россия*

Аннотация. Пищевод, критическая структура, которая попадает в зону ионизирующего излучения в процессе лучевой терапии рака молочной железы. Считается, что симптоматический лучевой эзофагит – довольно редкое осложнение лучевой терапии рака молочной железы.

В работе проведена оценка эндоскопической и морфологической картины слизистой пищевода у больных раком молочной железы, получавших лучевую терапию с симптомами острого эзофагита.

Проводилась 3D конформная лучевая терапия по поводу рака молочной железы, с включением в поля облучения надключичных и подключичных лимфатических узлов. Все больные были рандомизированы на три группы: две исследовательские, которым для профилактики эзофагита применяли гель на основе альгината натрия в одной с деринатом, в другой – многокомпонентный гель с гидрокортизона ацетатом, мексидолом, актовегином, димексидом. В контрольной группе профилактика не проводилась.

Лучевой эзофагит – нередкое состояние при проведении лучевой терапии больным раком молочной железы, у которых в зону облучения дополнительно включаются надключичные и подключичные лимфатические узлы. Морфологическая картина лучевого эзофагита и эзофагита, вызванного забросом содержимого желудка в пищевод, имеет значимые различия. Разработка мер профилактики и лечения лучевого эзофагита позволит избежать серьезных осложнений и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Ключевые слова: лучевой эзофагит, пищевод, лучевая терапия, рак молочной железы.

THE MANIFESTATIONS OF THE RADIATION AND INFLAMMATORY ESOPHAGITIS WITH THE BREAST CANCER PATIENTS

E.A. MASLYUKOVA, L.I. KORYTOVA, S.V. ODINTSOVA, I.V. TIMERGALIN, A.I. URBANSKY,
O.V. KORYTOV, Y.M. OBUHOV

*Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia,
Leningrad st., 70, Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia*

Abstract. The esophagus, a critical structure that occurs in the zone of ionizing radiation in radiation therapy of breast cancer. It is believed that symptomatic radiation esophagitis is a rare complication of radiation therapy for breast cancer.

In this paper we evaluated endoscopic and morphological picture of the lining of the esophagus in patients with breast cancer receiving radiation therapy with the symptoms of acute esophagitis.

Held 3D conformal radiation therapy for breast cancer, with the inclusion in the field of irradiation of the supraclavicular and infraclavicular lymph nodes. All patients were randomized into three groups: two research, which for the prevention of esophagitis used the gel based on sodium alginate in one with, but in the other multi-component gel with hydrocortisone acetate, Mexidol, Actovegin, Dimexidum. In the control group, prophylaxis was not performed.

Radiation esophagitis is a frequent condition during radiation therapy in patients with breast cancer, in which the irradiation zone further includes supraclavicular and subclavian lymph nodes. The morphological pattern of radiation esophagitis, and esophagitis caused by the reflux of stomach contents into the esophagus, has significant differences. Development of measures for the prevention and treatment of radiation esophagitis will allow to avoid serious complications and improve the quality of life of these patients.

Key words: radiation esophagitis, esophagus, radiation treatment, radiation treatment, breast cancer.

Введение. Лучевые реакции и осложнения на слизистой пищевода являются актуальной проблемой с момента появления мегавольтной *лучевой терапии* (ЛТ) и были впервые описаны в середине 50-х годов прошлого века [5]. Считается, что симптоматический *лучевой эзофагит* (ЛЭ),

требующий эндоскопического и гистологического подтверждения, наблюдается относительно редко; поражая менее 1% пациентов, получающих ЛТ. Симптомы ЛЭ развиваются остро, обычно в течение первых двух месяцев. Как правило, у пациентов отмечаются дисфагия и одинофагия (нарушения акта глотания и боль при глотании). Эритема и изъязвления, видимые эндоскопически, являются неспецифическими изменениями и не имеют этиологической и диагностической значимости. Исследование гистологического материала, взятого из измененных участков, выявляет различные воспалительные и атипичные изменения эндотелиальных и стромальных клеток, обусловленных воздействием *ионизирующего излучения* (ИИ) [9].

Несмотря на то, что пищевод – это одна из наиболее радиочувствительных структур средостения [16], по мнению *BradleyJet. al.*[5], симптоматический ЛЭ – довольно редкое осложнение лучевой терапии *рака молочной железы* (РМЖ).

В ходе рандомизированного исследования проводилось сравнение комбинированной ЛТ (с применением винбластина и цисплатины) и самостоятельной ЛТ по поводу мелкоклеточного рака легких, ЛЭ наблюдался только у 1% пациентов в каждой из групп [8]. В ФГБУ РНЦРХТ облучение больных РМЖ проводилось в режиме среднего фракционирования. В процессе проведения ЛТ было замечено, что у многих пациентов, начиная с 6 сеанса (СОД 18 Гр) возникали жалобы на першение в горле, боль при глотании и нарушения акта глотания. Интенсивность боли по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ) варьировала от 5 до 9 баллов и стихала через 1 неделю после окончания ЛТ.

Учитывая, несоответствие описанных в литературе частоты возникновения эзофагитов при проведении ЛТ по поводу различных локализаций рака было решено провести эндоскопическое исследование пищевода и морфологическое описание биопсийного материала, взятого из поврежденных участков у больных РМЖ.

Цель исследования – оценить эндоскопическую и морфологическую картину состояния пищевода у больных РМЖ, получавших ЛТ и симптомы острого эзофагита.

Материалы и методы исследования. В ФГБУ РНЦ РХТ в исследование было включено 60 пациенток, получавшие ЛТ по поводу РМЖ, с включением в поля облучения надключичных и подключичных *лимфатических узлов* (ЛУ). Облучение проводилось в режиме 3D – конформная лучевая терапия на аппарате *Precise* (18 МэВ). Все больные были рандомизированы на три группы: две исследовательские, которым для профилактики эзофагита применяли гель на основе альгината натрия в одной с деринатом, в другой – многокомпонентный гель с гидрокортизона ацетатом, мексидолом, актовегином, димексидом. В контрольной группе – профилактика не проводилась.

У пациенток в группе контроля боли в горле и нарушение акта глотания возникли в промежутке с 6 сеанса до 9 сеанса, когда *суммарная очаговая доза* (СОД) составляла 18-27 Гр, доза за фракцию 3 Гр. Интенсивность боли нарастала к 13 сеансу (СОД 39 Гр) и постепенно стихала к 7-10-у дню после окончания ЛТ. Было решено оценить состояние слизистой пищевода у больных с признаками острого эзофагиты в группе контроля.

Трем пациенткам с признаками острого эзофагита с целью оценки состояния слизистой оболочки пищевода проводилась стандартная *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) с применением современной видеоэндоскопической системы *Olympus EXERAIII180J* с использованием режима *NBI*. При проведении эндоскопического исследования оценивалось состояние слизистой оболочки пищевода с учетом таких характеристик как: наличие и степень выраженности воспалительных изменений (гиперемия, отек, слизистой оболочки, нечеткость сосудистого рисунка), дефектов слизистой (эрозий и язв); деформация стенки и сужение просвета пищевода. Исследование в режиме *NBI* с оценкой сосудистого рисунка, структуры и рельефа слизистой позволило диагностировать признаки метаплазии или дисплазии (с определением вида и степени).

Все три пациентки, включенные в данное исследование, имели эндоскопическую картину эрозивно-язвенного лучевого эзофагита в верхней трети пищевода. У одной пациентки ЛЭ сочетался с дистальным эрозивным рефлюкс-эзофагитом на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Верификация диагноза проводилась по данным гистологического исследования. У одной пациентки была диагностирована прогрессирующая циркулярная рубцовая стриктура нижней трети пищевода, которая потребовала временного эндоскопического стентирования.

Для определения степени эзофагитов и морфологического описания ЛЭ была произведена биопсия с последующим морфологическим описанием.

Результаты и их обсуждение. У всех трех больных с клиническими проявлениями эзофагита при эндоскопическом исследовании установлено наличие эрозивных участков, покрытых фибрином в области верхнего отдела пищевода, с распространением на грушевидный синус. Эрозии располагались на стороне прохождения полей ИИ и задней стенке пищевода (рис.1 а-г). У одной больной при осмотре нами было отмечено поражение слизистой не только в области от верхнего пищеводного сфинктера, но и в области перехода пищевода в желудок. При осмотре пищевода отмечалась следующая эндоскопическая картина: слизистая оболочка гиперемирована, отечна. Сразу за устьем пищевода

циркулярно множественные эрозии 0,3-0,6 см овальной и полигональной формы, геморрагического характера. Вены в средней и нижней трети расширены до 0,1-0,2 см. Z-линия выше уровня пищеводного отверстия диафрагмы на 1,5 см. Розетка кардии не смыкается. В нижней трети пищевода – циркулярно несколько продольных эрозий 0,5-0,8 см под фибрином. Желудок натощак содержит умеренное количество прозрачного секрета. Слизистая оболочка в антральном отделе желудка гиперемирована. Перистальтика антрума ровными волнами прослеживается по обоим кривизнам до привратника. Привратник ритмично смыкается. Луковица округлой формы, слизистая оболочка розовая. Слизистая оболочка постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки розовая, бархатистая (рис. 1 а-г и рис. 2 а-в).

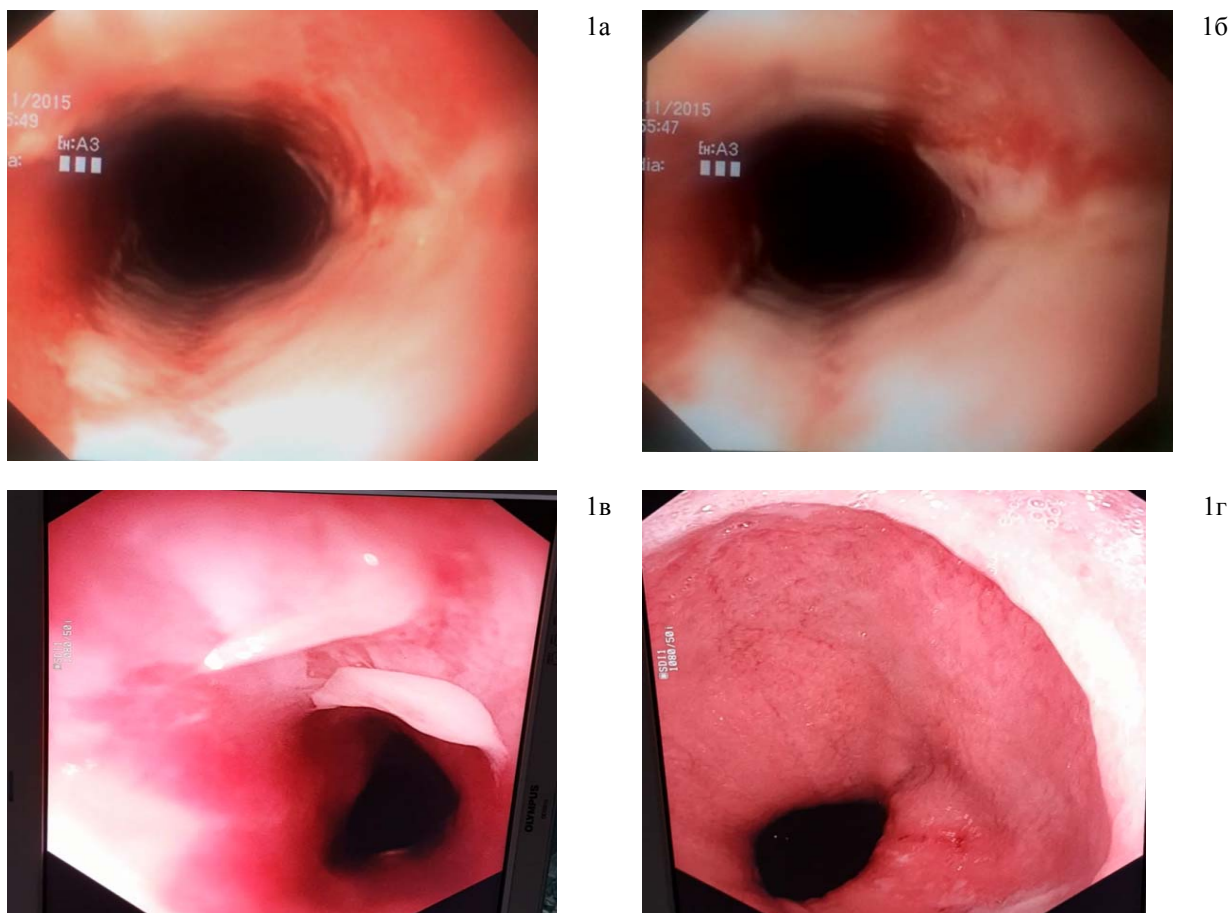


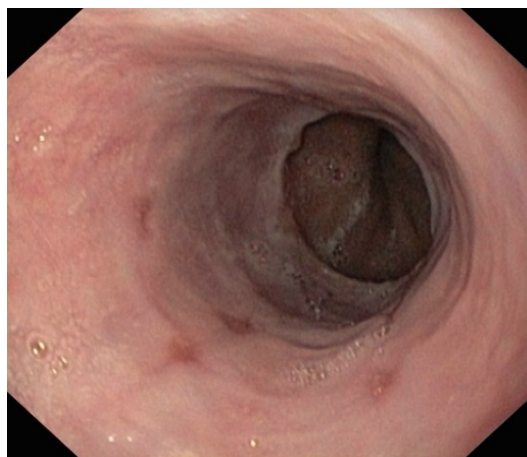
Рис.1. Проявления лучевого эзофагита. Множественные эрозии геморрагического характера в области верхних отделов пищевода

Проведенная морфологическая оценка ЛЭ и эзофагита, вызванного забросом содержимого желудка в пищевод, выявила следующие различия. При рефлюкс-эзофагите биопсийный материал содержал фрагмент слизистой, покрытый чередующимися участками незрелого многослойного плоского и цилиндрического (характерного для слизистой кардиального отдела желудка) эпителия. Отмечалась очаговая слабо выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой, слабо выраженный серозный отёк, распространяющийся на покровный эпителий (рис. 3 а, б).

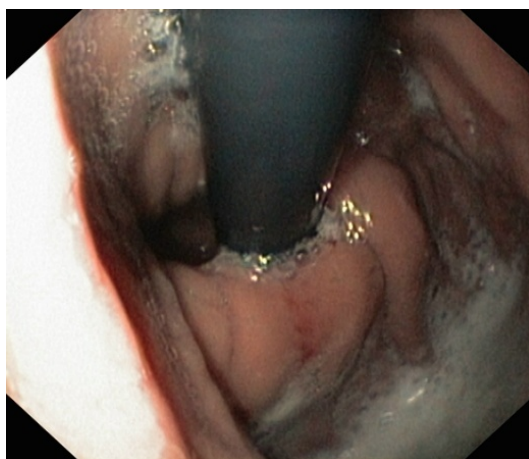
В области «стыка» зрелого многослойного плоского и цилиндрического эпителия (характерного для слизистой кардиального отдела желудка) фрагмент слизистой представлял собой очаговую диффузную, слабо выраженную, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию собственной пластинки (рис. 3 в).



2а



2б



2в

Рис. 2. Лучевой и воспалительный эзофагит в разных отделах пищевода у одной и той же пациентки.
2а – эрозивные изменения верхнего отдела пищевода. 2б, в – воспалительный рефлюкс-эзофагит в нижней трети пищевода, связанный с грыжей диафрагмального отверстия и несостоятельности кардии

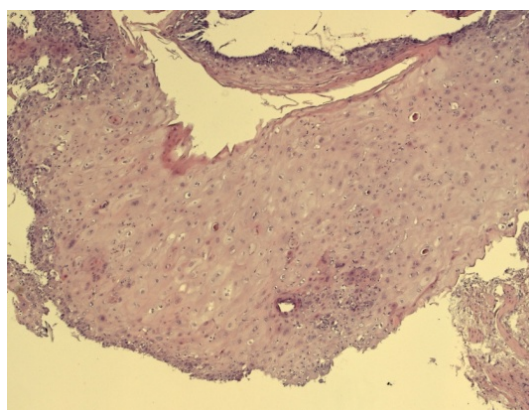


Рис. 3а. Дистрофия ×50

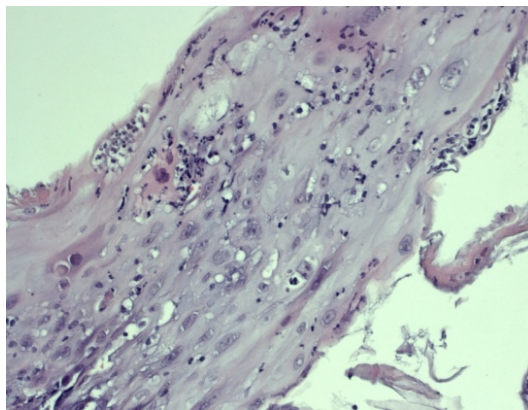


Рис. 3б. Лейкоцитарные инфильтраты $\times 200$

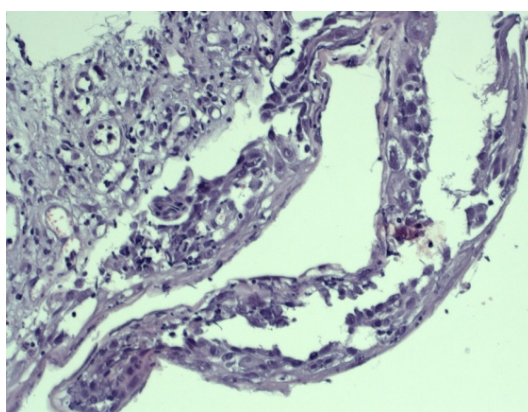


Рис. 3в. Пласт многослойного плоского эпителия типичного строения $\times 100$

Морфологическое описание лучевого повреждения представляло собой следующее: фрагмент слизистой (частично деформированной), покрытой дистрофически изменённым многослойным плоским эпителием, значительно варьирующий по толщине пласта от выраженной атрофии до сохранения характерной для многослойного плоского эпителия «зональности», но с неизменными дистрофическими изменениями границы между клетками плоского эпителия нечёткая (особенно в наружных и средних слоях) (рис. 4а). Определялась часть клеток с признаками дискератоза (гиперкератоза) не характерного для средних отделов (рис. 4б), а также многоядерные клетки плоского эпителия в базальных и средних отделах пласта. Отмечалось очаговое скопление сегментоядерных лейкоцитов в пределах пласта. Подлежащая строма (собственная пластинка слизистой), мышечный слой не имел особенностей (рис. 4в).

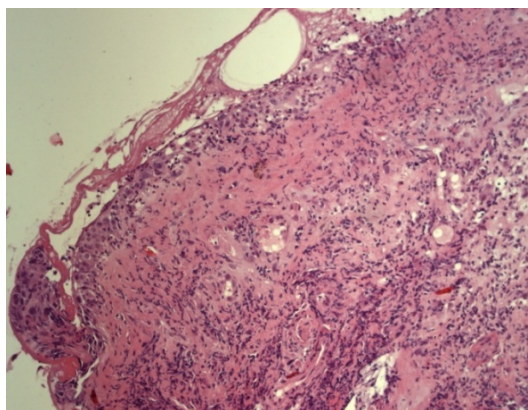


Рис. 4а. Фрагменты частичноэпителизированной грануляционной ткани в эрозии слизистой верхней трети пищевода $\times 100$

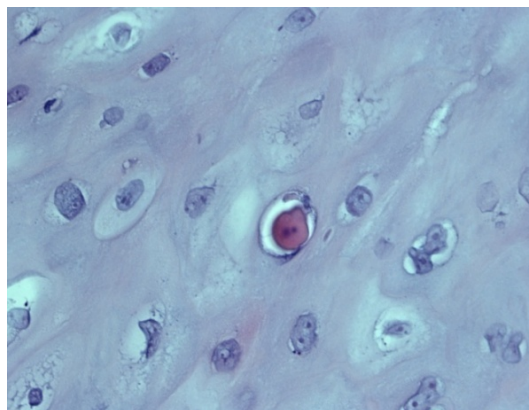


Рис. 4б. Гиперкератоз ×200

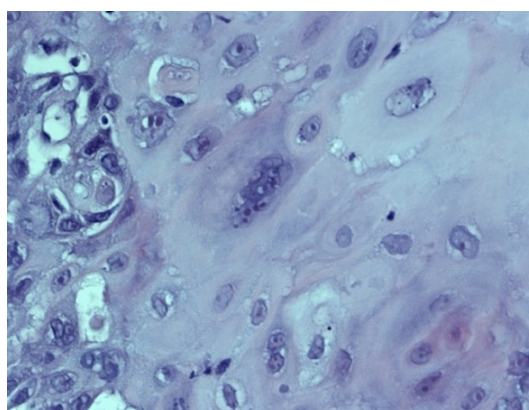


Рис. 4в. Многоядерные клетки ×200

Лучевые реакции развиваются в течение трех недель с начала ЛТ [3, 7]. У пациентов появляются боль при глотании и нарушение акта глотания, которые, в свою очередь, могут привести к потере веса [5]. Такие симптомы появляются по достижении суммарной очаговой дозы 30 Гр [19]. Внезапное, острое появление болей объясняется ранним эзофагеальным мукозитом [6, 17]. Раннее появление нарушений моторики пищевода может быть объяснено радиационно-индуцированным нарушением функции Ауэрбахова сплетения [7, 13]. К факторам, усугубляющим тяжесть клинических проявлений, относят: отпуск дозы дважды в день, более продвинутые стадии заболевания, прямая пропорциональная зависимость от возраста, максимальной дозы [3]. В нашем исследовании было установлено, что при проведении ЛТ в режиме среднего фракционирования больным РМЖ симптомы эзофагита проявлялись при достижении СОД 18-24 Гр в течение первых двух недель лечения.

ЛЭ сопровождается изъязвлениями, перфорацией и даже формированием трахео-пищеводных фистул [7, 8, 19]. Появление таких грозных осложнений более вероятно при проведении адъювантной химиотерапии препаратами доксорубицин, блеомицин, циклофосфамид, винкристин, актиномицин [6, 8]. В ходе одного из исследований 4 из 10 пациентов, получавших ЛТ и доксорубицин, потребовалась госпитализация по поводу симптоматического эзофагита [11]. При использовании радикальных доз ЛТ у больных с гастроинтерстициальными опухолями *Coia L.R. et al.* отмечали появление персистирующих изъязвлений [7]. В нашем центре мы не наблюдали столь серьезных осложнений как перфорация и формирование фистул, однако, жалобы пациенток, снижение качества жизни, подвигло нас продолжить изучение данной проблемы.

Описанные в литературы эндоскопические проявления ЛЭ весьма разнообразны: эритема, эрозии, десквамация эпителия, изъязвления и геморрагии. У пациентов, получающих комбинированную химиолучевую терапию, чаще наблюдаются стриктуры и изъязвления [12]. В работе *Mascarenhas et al.* продемонстрирован гастрит и ЛЭ [14]. В нашем исследовании мы увидели разнообразную эндоскопическую картину (рис. 1-2). У одной из обследованных нами пациенток диагностирован рефлюкс эзофагит, сопровождавшийся эрозивным эзофагитом нижней трети пищевода параллельно с ЛЭ верхнего отдела пищевода.

Клинические проявления – не всегда коррелируют с эндоскопическими данными. По данным *Hirota et al.*, изъязвления и эрозии обнаруживались у пациентов имевших умеренно выраженные симптомы или даже полное отсутствие таковых [12]. Оппортунистические инфекции (чаще всего кандидоз), как правило, усугубляют эндоскопическую картину. Пациенты, предрасположены к развитию оппортунистических инфекций вследствие иммуносупрессивного действия химиотерапии и слущивания защитного эпителиального слоя пищевода [6, 12]. У всех наших пациенток, боль и дисфагия были выраженными и по ВБШ варьировали от 6 до 9 баллов.

Морфологическое описание. При острых поражениях в процесс вовлекаются базальные клетки плоского эпителия [7]. В первые 48 часов в базальной зоне появляются апоптозные тельца, и уменьшается число митотических фигур [16, 19]. Изменения, отмечаемые в течение нескольких последующих недель в подслизистых тканях, соответствуют регенерации эпителия [15, 18]. Дегенерация слизистых желез может проявляться их перерастяжением из-за переполнения секретом или уменьшением числа ацинусов [6]. Эритема обусловлена набуханием/отеком субмукозного эндотелия и расширением капиллярного русла [19]. Эзофагит с изъязвлениями и эрозиями наблюдается к 4 неделе. Цитологическая атипия отмечается одновременно и в эпителиальных и стромальных клетках [16]. Эти клетки имеют неправильные ядерные мембраны, могут появляться выступающие ядрышки или измененные нечеткие ядрышки с меньшим числом ядерных деталей [19]. Однако, ядерно-цитоплазматическое отношение в этих клетках не нарушено [16]. Отмечается цитоплазматическая вакуолизация эпителиальных клеток, в цитоплазме отмечаются пузырьки (признак дегенерации) Часто обнаруживаются паракератоз и атрофия слизистой [16, 18]. В нашем исследовании ЛЭ сопровождался изменением слизистой, которая частично была покрыта дистрофически изменённым многослойным плоским эпителием, значительно варьирующим по толщине пласта от выраженной атрофии до сохранения характерной для многослойного плоского эпителия «зональности». Встречалась часть клеток с признаками дискератоза (гиперкератоза) не характерного для средних отделов эпителия. Отмечалось очаговое скопление сегментоядерных лейкоцитов в пределах пласта, многоядерные клетки плоского эпителия в базальных и средних отделах пласта. Подлежащая строма (собственная пластинка слизистой) и мышечный слой не имели каких-либо особенностей.

ЛЭ – процесс, который саморазрешается по окончании ЛТ. Однако, в исследованиях *Greco et al.* у 4 из 10 пациентов, получавших комбинированную химиолучевую терапию, впоследствии наблюдали рецидив эзофагита [8, 11]. Радиационно-индуцированная карцинома может развиваться в зонах с хроническим воспалением [6]. В описанных в литературе случаях развития карциномы пищевода латентный период составлял от 3 до 45 лет [8]. В исследование, проведенном *Ahsan H. et al.*, вошло более чем 200 000 женщин, получавших ЛТ по поводу РМЖ на протяжении 20-летнего периода. По данным авторов, риск развития карциномы пищевода увеличивается в 5 раз у женщин, завершивших лечение 10 или более лет по сравнению с группой женщин, завершивших лечение менее 5 лет назад [4]. Эти результаты обязывают к тщательному клиническому наблюдению за пациентами с ЛЭ и разработке мер по их профилактике [1, 2].

Выводы:

1. ЛЭ – нередкое состояние при проведении ЛТ больным РМЖ, у которых в зону облучения дополнительно включаются надключичные и подключичные лимфатические узлы.
2. Чаще всего ЛЭ – процесс саморазрешающийся, однако могут наблюдаться серьезные осложнения: стриктуры, перфорации, формирование фистул. Радиационно-индуцированные карциномы пищевода могут манифестировать десятилетия спустя после ЛТ.
3. Разработка мер профилактики и лечения ЛЭ позволит избежать серьезных осложнений и улучшит качество жизни данной категории пациентов.

Литература

1. Корытова Л.И., Васильев Г.Л. Профилактика и лечение острых лучевых эзофагитов при лучевом и химиолучевом лечении больных раком пищевода // Паллиативная медицина и реабилитация. 2012. №1. С. 20–23.
2. Корытова Л.И., Васильев Г.Л., Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А. Профилактика и лечение острых лучевых эзофагитов при лучевом и химиолучевом лечении больных местно-распространенным раком легкого // Российский биотерапевтический журнал. 2012. №1. С. 7–10.
3. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury / Ahn S., Kahn D., Zhou S. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 61(2). P. 335–347.
4. Ahsan H., Neugut A.I. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma // Ann. Intern. Med. 1998. Vol. 128(2). P. 114–117.
5. Bradley J., Movsas B. Radiation esophagitis: predictive factors and preventative strategies // Semin. Radiat. Oncol. 2004. Vol. 14(4). P. 280–286.

6. Chowhan N.M. Injurious effects of radiation on the esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* 1990. Vol.85(2). P. 115–120.
7. Coia L.R., Myerson R.J., Tepper J.E. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995. Vol. 31(5). P. 1213–1236.
8. Inflammatory disorders of the large intestine / Day D.W., Jass J.R., Price A.B. [et al.] // *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science Ltd. 2003. Vol. 50. P. 519–520.
9. Murro D., Jakate S. Radiation Esophagitis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015. Vol. 139. P. 827.
10. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III nonsmall cell lung cancer / Dillman R.O., Seagren S.L., Propert K.J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323(14). P. 940–945.
11. Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin / Greco F.A., Brereton H.D., Kent H. [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 85(3). P. 294–298.
12. Endoscopic findings of radiation esophagitis in concurrent chemoradiotherapy for intrathoracic malignancies / Hirota S., Tsujino K., Hishikawa Y. [et al.] // *Radiother.Oncol.* 2001. Vol. 58(3). P. 273–278.
13. Mahboubi S., Silber J.H. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer // *Eur. Radiol.* 1997. Vol. 7(1). P. 119–122.
14. Acute secondary effects in the esophagus in patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the lung / Mascarenhas F., Silvestre M.E., Sa da Costa M. [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* 1989. Vol. 12(1). P. 34–40.
15. Effects of radiation on the human gastrointestinal tract / Novak J.M., Collins J.T., Donowitz M. [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* 1979. Vol. 1(1). P. 9–39.
16. Odze R.D., Goldblum J.R. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2009.
17. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy / Sasso F.S., Sasso G., Marsiglia H.R. [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* 2001. Vol. 46(4). P. 746–749.
18. Seaman W.B., Ackerman L.V. The effect of radiation on the esophagus: a clinical and histologic study of the effects produced by the betatron // *Radiol.* 1957. Vol. 68(4). P. 534–541.
19. Trowers E., Thomas C., Silverstein F.E. Chemical-and radiation-induced esophageal injury // *Gastrointest. Endosc. Clin.N. Am.* 1994. Vol.4(4). P. 657–675.

References

1. Korytova LI, Vasil'ev GL. Profilaktika i lechenie ostrykh lucheovykh ezofagitov pri luchevom i khimio-luchevom lechenii bol'nykh rakom pishchevoda [Prevention and treatment of acute radiation esophagitis during radiotherapy and chemoradiation treatment of patients with esophageal cancer]. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya.* 2012;1:20-3. Russian.
2. Korytova LI, Vasil'ev GL, Oltarzhenskaya ND, Korovina MA. Profilaktika i lechenie ostrykh lucheovykh ezofagitov pri luchevom i khimioluchevom lechenii bol'nykh mestno-rasprostranennym rakom legkogo [Prevention and treatment of acute radiation esophagitis during radiotherapy and chemoradiation treatment of patients with locally advanced lung cancer]. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal.* 2012;1:7-10. Russian.
3. Ahn S, Kahn D, Zhou S, et al. Dosimetric and clinical predictors for radiation-induced esophageal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;61(2):335-47.
4. Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 1998;128(2):114-7.
5. Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: predictive factors and preventative strategies. *Semin. Radiat. Oncol.* 2004;14(4):280-6.
6. Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 1990;85(2):115-20.
7. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995;31(5):1213-36.
8. Day DW, Jass JR, Price AB, et al. Inflammatory disorders of the large intestine. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science Ltd. 2003;50:519-20.
9. Murro D, Jakate S. Radiation Esophagitis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015;139:827.
10. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III nonsmall cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990;323(14):940-5.
11. Greco FA, Brereton HD, Kent H, et al. Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. *Ann. Intern. Med.* 1976;85(3):294-8.
12. Hirota S, Tsujino K, Hishikawa Y, et al. Endoscopic findings of radiation esophagitis in concurrent chemoradiotherapy for intrathoracic malignancies. *Radiother.Oncol.* 2001;58(3):273-8.
13. Mahboubi S, Silber JH. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer. *Eur. Radiol.* 1997;7(1):119-22.

14. Mascarenhas F, Silvestre ME, Sa da Costa M, et al. Acute secondary effects in the esophagus in patients undergoing radiotherapy for carcinoma of the lung. *Am. J. Clin. Oncol.* 1989;12(1):34-40.
15. Novak JM, Collins JT, Donowitz M, et al. Effects of radiation on the human gastrointestinal tract. *J. Clin. Gastroenterol.* 1979;1(1):9-39.
16. Odze RD, Goldblum JR. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009.
17. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig. Dis. Sci.* 2001;46(4):746-9.
18. Seaman WB, Ackerman LV. The effect of radiation on the esophagus: a clinical and histologic study of the effects produced by the betatron. *Radiol.* 1957;68(4):534-41.
19. Trowers E, Thomas C, Silverstein FE. Chemical-and radiation-induced esophageal injury. *Gastrointest. Endosc. Clin.N. Am.* 1994;4(4):657-75.

Библиографическая ссылка:

Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Одинцова С.В., Тимергалин И.В., Урбанский А.И., Корытов О.В., Обухов Е.М. Проявления лучевого и воспалительного эзофагита у больных раком молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-20.pdf> (дата обращения: 12.12.2016). DOI: 10.12737/23518.

УДК: 612.172.2

**ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПЕРСОНАЛИЗОВАННЫХ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ДЛЯ ЭНДОБИЛИАРНОЙ ХИРУРГИИ**

В.А. КУБЫШКИН*, К.Б. ЛУММЕР**, А.П. ЗАРЕЦКИЙ***, А.П. КУЛЕШОВ****

* *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия, e-mail: info@drsurgion.ru*

** *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, ГБУЗ «ГКБ № 29
им. Н.Э. Баумана», Госпитальная пл., д. 2 Москва, 111020, Россия, e-mail: dr_lummer@mail.ru*

*** *Московский физико-технический институт (государственный университет), Институтский
переулок, д.9, г. Долгопрудный, Московская область, 141701, Россия, e-mail: a.p.zaretskiy@gmail.com*

**** *ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,
Щукинская улица, д. 1, Москва, 123182, Россия, e-mail: ilovemylene@yandex.ru*

Аннотация. Проведено исследование распространённости желчнокаменной болезни на территории Российской Федерации и анализ основных актуальных методов и средств для проведения оперативных вмешательств на желчных протоках для устранения механической желтухи. По результатам сравнительного анализа методов и методик эндобилиарной хирургии был сделан вывод об оптимальности эндоскопических методик. Результаты проведённого анализа в области эндоскопических методик и медицинских изделий для оперативного лечения желчнокаменной болезни продемонстрировали необходимость создания новой научно-технической продукции мирового уровня. Авторами представлены основные этапы научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ для разработки такого изделия медицинского назначения, обоснованы задачи, решение которых необходимо для подготовки конструкторской и технологической документации, а также сформированы основные медико-технические требования к разрабатываемому эндобилиарному литоэкстрактору. Описываемое изделие медицинского назначения будет являться развитием технологий проведения эндобилиарной литоэкстракции и литотрипсии, позволяющей сократить время операции, её травматичность и последующее время реабилитации пациента. Кроме того, разрабатываемое инновационное персонализированное изделие для эндобилиарной хирургии повысит конкурентоспособность российских медико-технических компаний и предприятий производителей изделий для малоинвазивной абдоминальной хирургии, увеличивающей экспортный потенциал высокотехнологичной продукции и замещающей импорт.

Ключевые слова: желчный проток, эндобилиарная хирургия, медицинское приборостроение, холедохолитиаз, экстрактор, механическая желтуха, система доставки литотрипсирующего агента, литотрипсия.

**BACKGROUND OF INNOVATIVE PERSONALIZED MEDICAL DEVICES FOR ENDOBILIARY
SURGERY DEVELOPMENT**

V.A. KUBYSHKIN*, K.B. LUMMER**, A.P. ZARETSKIY***, A.P. KULESHOV****

* *Moscow State M.V. Lomonosov University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia,
e-mail: info@drsurgion.ru*

** *Moscow State M.V. Lomonosov University, Center of correction metabolic disturbances of SBHI City N.E.
Bauman clinical hospital № 29, Hospital square 2, Moscow, 111020, Russia, e-mail: dr_lummer@mail.ru*

*** *Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Institutsky pereulok 9,
Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia, e-mail: a.p.zaretskiy@gmail.com*

**** *Federal State Budgetary Institute «Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology
and Artificial Organ», Schukinskaya str., 1, Moscow, 123182? Russia, e-mail: ilovemylene@yandex.ru*

Abstract. Analysis of the prevalence of gallstone disease in the territory of the Russian Federation, the main relevant today methods and devices for carrying out surgical interventions on the bile ducts for elimination of jaundice were carried out in this study. The results of the comparative analysis of methods and endobiliary surgery techniques proved the optimality of endoscopic approach. The analysis in the field of endoscopic techniques and biomedical engineering products for the surgical treatment of gallstone disease has demonstrated the necessity of new scientific and technical world level products development. The authors present the main stages of scientific-research and experimental design works for development of such medical devices, it substantiates tasks, solution of which is necessary for the preparation of design and technological documentation, and the basic biomedical engineering requirements for an endobiliary litho-extractor. Described medical product will be the development of technologies for endobiliary litho-extraction and lithotripsy enabling to reduce the time of

the operation, its invasiveness and subsequent time rehabilitation. In addition, this innovative personalized product for endobiliary surgery will increase the competitiveness of the Russian biomedical companies, which produce devices for minimally invasive abdominal surgery, increasing the export potential of high-tech products and substitute imports.

Key words: bile duct, endobiliary surgery, medical instrumentation, choledocholithiasis, extractor, jaundice, delivery system for lithotripsy agent, lithotripsy.

Введение. Желчнокаменная болезнь (заболевание, проявляющееся образованием камней в просвете желчного пузыря и желчевыводящих протоках) – одно из самых распространенных хирургических заболеваний. Распространение его как среди населения Российской Федерации, так и мирового сообщества составляет 10-40% в зависимости от половозрастной принадлежности. Для Российской Федерации абсолютное значение количества пациентов составляет порядка 23 млн. человек [1]. Следует отметить, что более 40% наблюдений ассоциировано с осложненным течением заболевания, что свидетельствует о значимости совершенствования хирургических вмешательств на желчевыводящих путях. Распространенность такого осложнения, как холедохолитиаз (миграция конкрементов в просвет желчевыводящих путей), у пациентов с желчнокаменной болезнью достигает 35%. В нередких случаях позднего обращения, заболевание сопровождается развитием синдрома механической желтухи и эндогенной интоксикации, что значительно ухудшает прогноз и результаты лечения. Кроме того, среди рассматриваемой категории пациентов преобладающим большинством являются лица пожилого и старческого возраста, страдающие помимо основного заболевания не менее опасной сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем. Совокупность представленных фактов существенно увеличивает риск выполнения продолжительных по времени и сложных с точки зрения манипулятивных навыков хирурга оперативных вмешательств. Таким образом, наиболее перспективным методами лечения холедохолитиаза и его осложнений являются именно малотравматичные хирургические методы. В связи с этим на первый план лечения этих пациентов выходят миниинвазивные методы лечения.

Цель исследования – проанализировать необходимость разработки инновационных персонализированных медицинских изделий для эндобилиарной эндохирургии, а также сформировать медикотехнические требования к указанному изделию. Для решения цели исследования необходимо решить следующие задачи:

- проанализировать существующие методы и методики оперативного лечения желчнокаменной болезни;
- выбрать оптимальную методику лечения;
- проанализировать существующие технические инструменты и изделия медицинского назначения для проведения соответствующей операции и сформировать список их недостатков;
- сформировать основные конкурентные преимущества разрабатываемого медицинского изделия для эндобилиарной хирургии;
- сформировать этапы проведения *научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ* (НИОКР) по разработке медицинского изделия для эндобилиарной хирургии.

Материалы и методы исследования. Лечение холедохолитиаза на настоящем этапе развития хирургии многовариантно. Каждый из способов лечения холедохолитиаза связан с преимуществами и недостатками, поэтому для принятия решения о наиболее оптимальной тактике проведения хирургического вмешательства требуются подбор наиболее рационального персонализированного медицинского изделия для удаления конкрементов желчевыводящих путей.

Традиционной до недавнего времени и все менее используемой методикой разрешения холедохолитиаза является хирургическая холедохолитотомия – открытое извлечение камней из желчных протоков. Данное вмешательство является крайне трудоемким, высокотравматичным и, безусловно, самым опасным из всех существующих методик. Количество осложнений после таких операций составляет 17,4-27%, а летальность достигает 15-30%. Поэтому на современном этапе, на фоне прогрессирующего развития эндоскопических технологий и стремления к минимизации хирургической травмы, по мнению большинства хирургов холедохолитотомия должна оставаться операцией последнего резерва [2].

Нельзя не остановиться на паллиативном (при оставленных конкрементах) протезировании желчных протоков – билиодигестивном стентировании, как об окончательном варианте лечения у категории пациентов с крайне высоким операционно-анестезиологическим риском. Недостатками стентирования являются: литогенное инфицирование желчевыводящих путей и ограниченное функционирование стентов, требующее их замены [2, 3].

К числу менее распространенных методик следует отнести электрогидравлическую, ультразвуковую, пьезоэлектрическую, электроимпульсную, лазерную. Ограниченность рассмотренных методик связана с трудностями доставки излучающего элемента непосредственно к конкременту без опасности повреждения стенок желчных протоков. Для проведения такой процедуры необходимо использование

весьма дорогостоящего дополнительного импортного оборудования (холедохоскоп, система из двух эндоскопов «эндоскоп в эндоскопе» *SpyEye*), поэтому такие методы крайне мало распространены в государственных лечебных учреждениях. Таким образом, эффективность и возможность выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией на современном этапе в среднем составляет 75% и зависит прежде всего от инструментального обеспечения и квалификации персонала эндоскопической службы [4, 8].

Определенной, но весьма ограниченной популярностью пользуются антеградные чрескожные чреспеченочные вмешательства. Используя антеградный чрескожный чреспеченочный доступ в билиарный тракт у пациентов с холедохолитиазом, возможно не только устранение патогенной холемии, но и выполнение контактной литотрипсии с коррекцией доброкачественной стенотической патологии терминального отдела холедоха. Следует отметить, что разработанная методика антеградной чрескожной билиарной литотрипсии является достаточно травматичной и дорогостоящей. Данный факт связан прежде всего с необходимостью формирования крупнокалиберного транспеченочного доступа. Методика заключается в формировании транспеченочного манипуляционного канала в билиарный тракт диаметром 28Fr методом последовательного бужирования первичного холангиостомического канала. Само формирование доступа занимает от 5 до 7 суток и требует постоянного стационарного наблюдения за пациентом. Непосредственно эндобилиарная литотрипсия и экстракция осуществляются через рабочий канал эндоскопа (нефроскоп), проведенного через выполненный грануляционной тканью дренажный ход, благодаря чему возможно проведение механической или контактной литотрипсии. Осколки конкрементов извлекаются наружу или низводятся в просвет 12-перстной кишки после предварительной баллонной дилатации большого дуоденального сосочка под эндоскопическим и рентгенологическим контролем. В последующем у пациента фиксируется наружный желчный дренаж (холангиостома), которой остаётся на протяжении 1-2 недель [5]. Такой метод также не получил до настоящего времени широкого распространения, поскольку является высокотравматичным, сопряжен с высоким риском развития таких тяжелых осложнений, как внутрибрюшное кровотечение, желчеистечение в брюшную полость с развитием желчного перитонита, а также в связи с экономической нецелесообразностью, поскольку требует длительного дорогостоящего стационарного лечения и наблюдения пациентов.

Золотым стандартом разрешения холедохолитиаза в мировой практике является эндоскопическая папиллосфинктеротомия с последующим извлечением камней из желчного протока в просвет 12-перстной кишки (литоэкстракция). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия является внутрисветовой операцией, цель которой заключается в рассечении большого дуоденального сосочка, за счёт чего происходит существенное расширение терминального отдела желчевыводящих путей. Выполнение такой операции дает возможность выполнения следующего этапа лечения холедохолитиаза – литоэкстракции. Традиционным и наиболее распространенным инструментом для литоэкстракции является корзинка Дормиа в различных модификациях. В ходе выполнения рассматриваемого этапа хирургического вмешательства под рентгеноскопическим контролем корзинка Дормиа в закрытом виде проводится через рассеченный большой дуоденальный сосочек в просвет желчного протока проксимальнее конкремента. Далее корзинка Дормиа раскрывается, а затем с помощью подтягивания конкремент захватывается корзинкой и извлекается в просвет 12-перстной кишки [6]. Важным замечанием является то, что на этом этапе операции отмечено значительное количество сложностей технического характера, которые увеличивают время проведения хирургического вмешательства, а также снижают эффективность процедуры. В первую очередь, одной из важных особенностей является абсолютный или относительный размер конкрементов: патофизиологические образования большого размера не могут быть устранены указанным методом либо из-за собственных геометрических особенностей, либо из-за индивидуальных анатомических особенностей пациента («трудные камни», или «*difficultstones*») [7].

К числу наиболее трудоёмких, с точки зрения хирургических манипуляций, следует отнести следующие:

1. Размеры камня больше относительно диаметра просвета желчного протока, поэтому проксимальное позиционирование корзинки Дормиа невозможно;
2. Размеры камня сопоставимы с диаметром просвета желчного протока, но камень не перекрывает просвет полностью, поэтому позиционирование корзинки Дормиа проксимальнее камня – возможно, однако не удастся зафиксировать камень в просвете корзинки и извлечь;
3. Размеры камня сопоставимы с диаметром просвета желчного протока, позиционирование и фиксация камня в просвете корзинки возможна, однако извлечение камня невозможно, поскольку размеры камня превышают диаметр просвета большого дуоденального сосочка даже после папиллосфинктеротомии;
4. Размеры камня позволяют осуществить его фиксацию и извлечение, однако, при наличии дивертикула желчного протока, расположение камня внутри дивертикула не позволяет провести его захват при помощи корзинки Дормиа.

Анализ клинических случаев позволяет сделать вывод о том, что возникновение рассмотренных сложностей является причиной применения более травматичных и высокорискованных методов, в частности, когда проблема связана с размерами камня, не позволяющими произвести его эвакуацию через терминальные отделы желчевыводящих путей, используется литотрипсия (процедура фрагментации камней внутри просвета желчного протока). Из всех существующих в мировой практике методов эндобилиарной литотрипсии наиболее оптимальной с практической точки зрения является механическая литотрипсия. Литотриптор, используемый для механической литотрипсии, представляет собой «усиленную» корзинку Dormia с более толстыми и прочными браншами и силовым механизмом закрытия. При его использовании производится захват камня (аналогично обычной корзинке Dormia), а затем его механическое раздавливание с последующим извлечением фрагментов.

Таким образом, эффективность и возможность выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией на современном этапе в среднем составляет 75% и зависит прежде всего от инструментального обеспечения и квалификации персонала эндоскопической службы.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ существующих методик показал, что наиболее перспективным является развитие эндоскопической ретроградной и чреспеченочной антеградной литотрипсии и литоэкстракции. Следует отметить, что развитие указанных методов невозможно без разработки принципиально нового инструмента для литоэкстракции, позволяющего нивелировать недостатки традиционно применяемой корзинки Dormia в любых модификациях. Кроме того, проанализированные факты делают актуальной разработку относительно недорогого, безопасного и удобного с практической точки зрения медицинского изделия доставки к конкременту физического литотрипсирующего агента (лазерный электрод) с целью проведения более эффективной и наименее травматичной фрагментации крупных конкрементов в просвете желчного протока. Таким образом, разработка универсального изделия медицинского назначения, сочетающего в себе обе рассмотренные функции, является актуальной задачей как для российского сектора медицинских изделий, так и для мировой практики.

Для создания соответствующего персонализированного медицинского изделия необходимо проведение совместных медицинских и технических НИОКР. Для эффективного проведения указанных работ необходимо выделить основные базовые этапы:

1. проведение патентных исследований;
2. разработка эскизной конструкторской документации на экспериментальный образец персонализированного медицинского изделия;
3. разработка требований к материалам каркаса персонализированного медицинского изделия;
4. обоснование и формирование медицинских показаний к применению и использованию разрабатываемого медицинского изделия;
5. испытания разработанного медицинского изделия.

Необходимо отметить ряд медико-технических требований к разрабатываемому изделию медицинского назначения:

1. разрабатываемое медицинское изделие должно предназначаться для эндобилиарного извлечения конкрементов из желчного протока и обладать функциональностью, позволяющей использовать разработанное изделие при наличии камней до 8 мм в холедохе;
2. применение медицинского изделия должно не требовать ограничений по применению лазерной литотрипсии в ходе процедуры;
3. медицинское изделие должно обладать минимальной травматичностью при экстракции конкрементов и расширенным типоразмерным рядом для достижения параметров персонализации;
4. медицинское изделие должно обладать достаточной удерживающей способностью для извлечения конкрементов.

Выводы. Результаты проведенного анализа и представленных в статье фактов позволяют сделать вывод о необходимости и критичности создания новой научно-технической продукции мирового уровня, являющейся развитием технологий проведения эндобилиарной литоэкстракции и литотрипсии, повышающей конкурентоспособность российских медико-технических компаний и предприятий производителей изделий для малоинвазивной абдоминальной хирургии, увеличивающей экспортный потенциал высокотехнологичной продукции и замещающей импорт.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики: аналитический отчет. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 14.07.2016).
2. Verma H., Hammerich K., Mandeville J., Flacke S., Sterling M. Refractory choledocholithiasis treated with combination of ERCP and percutaneous biliary laser lithotripsy with flexible ureteroscope. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. PII: S0016-5107(15)02308-1. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1985.

3. Ramchandani M., Reddy D.N., Lakhtakia S., Tandan M., Maydeo A., Chandrashekhar T.S., Kumar A., Sud R., Rerknimitr R., Makmun D., Khor C. Per oral cholangiopancreatography in pancreaticobiliary diseases-expert consensus statements. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21, №15. P. 4722–4734. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4722.
4. Brauer B.C., Shah R.J. Cholangioscopy in liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2014. Vol. 18, №4. P. 927–944. DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.010.
5. Yokoyama K., Tanigawa N., Ogata A., Nagai T., Higashino M. Laparoscopic Technique and Initial Experiences of Choledocholithotomy Closure With Knotless Unidirectional Barbed Sutures After Surgery for Biliary Stone Disease. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2015. Vol. 25, № 4. P. 129–133. DOI: 10.1097/SLE.
6. Redwan A.A. Multidisciplinary approaches for management of postcholecystectomy problems (surgery, endoscopy, and percutaneous approaches). *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2009. Vol. 19, №6. P. 459–469. DOI: 10.1097/SLE.
7. Zhan X., Wang Y., Zhu J., Lin X. Laparoscopic Choledocholithotomy With a Novel Articulating Forceps. *Surgical Innovation*. 2015. PII: 1553350615591399.
8. Nishikawa T., Tsuyuguchi T., Sakai Y., Yokosuka O. Safe recovery of a fully fractured basket in the bile duct using endoscopic papillary large balloon dilation. *Endoscopy*. 2014. Vol. 46, №1. P. 365–366. DOI: 10.1055/s-0034-1377355.

References

1. Federal state statistics service: analytical report [cited 2016 July 14]. Russian. Available from: <http://www.gks.ru>.
2. Verma H, Hammerich K, Mandeville J, Flacke S, Sterling M. Refractory choledocholithiasis treated with combination of ERCP and percutaneous biliary laser lithotripsy with flexible ureteroscope. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015. PII: S0016-5107(15)02308-1. DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1985.
3. Ramchandani M, Reddy DN, Lakhtakia S, Tandan M, Maydeo A, Chandrashekhar TS, Kumar A, Sud R, Rerknimitr R, Makmun D, Khor C. Per oral cholangiopancreatography in pancreaticobiliary diseases-expert consensus statements. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(15):4722-34. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4722.
4. Brauer BC, Shah RJ. Cholangioscopy in liver disease. *Clinical Liver Disease*. 2014;18(4):927-44. DOI: 10.1016/j.cld.2014.07.010.
5. Yokoyama K, Tanigawa N, Ogata A, Nagai T, Higashino M. Laparoscopic Technique and Initial Experiences of Choledocholithotomy Closure With Knotless Unidirectional Barbed Sutures After Surgery for Biliary Stone Disease. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2015;25(4):129-33. DOI: 10.1097/SLE.
6. Redwan AA. Multidisciplinary approaches for management of postcholecystectomy problems (surgery, endoscopy, and percutaneous approaches). *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*. 2009;19(6):459-69. DOI: 10.1097/SLE.
7. Zhan X, Wang Y, Zhu J, Lin X. Laparoscopic Choledocholithotomy With a Novel Articulating Forceps. *Surgical Innovation*. 2015. PII: 1553350615591399.
8. Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Yokosuka O. Safe recovery of a fully fractured basket in the bile duct using endoscopic papillary large balloon dilation. *Endoscopy*. 2014;46(1):365-6. DOI: 10.1055/s-0034-1377355.

Библиографическая ссылка:

Кубышкин В.А., Луммер К.Б., Зарецкий А.П., Кулешов А.П. Предпосылки создания инновационных персонализированных медицинских изделий для эндобилиарной хирургии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/3-1.pdf> (дата обращения: 17.11.2016).

УДК: 159.9

**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОГИГИЕНЫ И ПСИХОПРОФИЛАКТИКИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
МО РФ**

Н.Д. ИЗЕРГИН*, О.Н. ИЗЕРГИНА**, И.И. ГРИШИН***, М.Б. ЛАТЫШОНОК*

**Рязанское высшее воздушно-десантное командное училище,
площадь генерала армии В.Ф. Маргелова, д.1, Рязань, 390031, Россия*

***Государственный социальный гуманитарный университет, ул. Зеленая, д. 30, Коломна, 140410, Россия*

****Рязанский государственный агротехнологический университет,
ул. Костычева, д.1, Рязань, 390044, Россия*

**FEATURES OF MENTAL HEALTH AND PSYCHO PROPHYLAXIS OF MILITARY FROM
THE RUSSIAN MINISTRY OF DEFENSE**

N.D. IZERGIN*, O.N. IZERGINA**, I.I. GRISHIN***, M.B. LATYSHONOK*

**Ryazan Higher Airborne Command School, Army General VF area Margelov, 1, Ryazan, 390031, Russia*

***State Social Humanitarian University, ul. Green, d. 30, Kolomna, 140410, Russia*

****Agrotechnological Ryazan State University, Str. Kostychev, 1, Ryazan, 390044, Russia*

«Длительный гнев является опасным стрессором, который может вызвать трудноизлечимые сердечно-сосудистые и иммунные заболевания. Хронический, неотрагированный гнев, накапливающийся в бессознательной части нашей души, ведет к извращению иммунной системы, когда объектом нападения иммунных тел становится не чужеродный белок и микробы, а соединительные ткани собственного организма, его хрящи и сухожилия»

Ю.М. Орлов

В процессе общественного содействия результаты стресса зачастую обнаруживаются в виде повышенной конфликтности, отсутствии креативных инициатив и совокупной неспособности индивида к инициативности. Исследование имеющейся в литературе информации дает возможность заявить о присутствии взаимосвязи между определенными личностными чертами и формированием соматических болезней. На ряду с этим, как полагают многие ученые, такие как Леонтьев Д.А., Маклаков А.Г. и прочие, существует определенный тип личности – стойкая личность – обладающая способностью успешно противостоять влиянию негативных условий физической и социальной среды [4]. Данная позиция применима ко всем профессиям экстремального профиля, выполняющих свою профессиональную деятельность на пределе человеческих возможностей. К этой группе принадлежит в первую очередь профессия военнослужащего.

Профессию военнослужащего можно охарактеризовать не только высокой общественной значимостью и уровнем ответственности, но и повышенными требованиями к морально-психологическому уровню и состоянию здоровья профессиональных военных. Выполнение профессиональных задач военнослужащими зачастую протекает в обстоятельствах информативных и физиологических перегрузок, в соупутствии с возникновением нештатных обстановок, призывает профессионала принимать стремительные, специфические решения.

Военно-профессиональная деятельность – это деятельность по защите Отечества. Маклаков А.Г. акцентирует два дальнейших главенствующих типа: работа в боевых обстоятельствах (боевая деятельность) и деятельность в обычных (мирных) условиях.

Боевая деятельность – это активность военнослужащих по достижению целей вооруженной борьбы. Эта деятельность крайне специфична согласно своим целям и задачам, условиям, средствам, трудностям, психологическому содержанию. Она содержит собственные психологические закономерности, установленную внутреннюю структуру, цели, мотивы, способы, при помощи которых на процесс её протекания проявляют влияние ряд факторов: военно-политический, военно-технический, идеологический и психологический, вид оружия, руководство коллективом, проводимая воспитательная работа, боевая и психологическая подготовка личного состава [4].

Маклаков А.Г. полагает, что на психологическую сущность и систему боевой деятельности имеет

возможность влиять тот факт, что в бою находят решения сложнейшие проблемы, сопряженные с угрозой для существования, устранением ценностей, масштабными разрушениями, потерями в людях и технике, различного рода лишениями и неудобствами. Управление тактикой боя связано с повышением моральной и юридической ответственности за четкое исполнение должностных инструкций, требует крайнего психического и физического напряжения всех ресурсов военнослужащих.

Достижение результата в условиях боя проходит в особых обстоятельствах, характеризующих войну в целом, – в опасной, полной неожиданностей и сильных воздействий обстановке. Вследствие этого боевая деятельность – это сложнейшая модель целенаправленного взаимодействия между военнослужащими и боевой обстановкой. Достигая целей в бою, военнослужащим необходимо учитывать боевую обстановку, оценивая ее возможные перемены, преодолевать негативные воздействия, предельно и поновому пользоваться вооружением, информацией, приобретенными навыками, умениями, боевыми качествами. Исполняя собственные прямые обязанности, военнослужащий должен в уме предусматривать допустимые варианты и последствия своих действий, сопоставлять их с изначально задуманным планом, наблюдать за ситуацией, осуществлять контроль за собственными действиями [4].

Автор подмечает, что в любой деятельности перемена обстоятельств объясняет «запуск» адаптационных механизмов, которые гарантируют адаптацию к изменившимся условиям работы. Для боевой деятельности характерными являются собственные адаптационные механизмы, однако в то же время абсолютного приспособления к обстоятельствам боя никогда не наступает, потому, как человек не в состоянии освоиться к пребыванию в стабильно опасной среде. Вследствие этого в ходе военной подготовки командиры абсолютно всех степеней и рангов должны формировать у подчиненных такие личностные качества, которые бы гарантировали успешность деятельности в экстремальной обстановке. К их числу необходимо отнести: эмоционально-волевую устойчивость, толерантность (устойчивость) к стрессу, морально-нравственную нормативность и др.

Иной тип военно-профессиональной деятельности – это активность в обычных, мирных обстоятельствах. С первого взгляда она не существенно различается с той деятельностью, которой человек занимался до призыва в ряды Вооруженных сил или зачисления на военную службу по контракту. Однако подобная позиция не правильна. Юноша, призванный с целью прохождения действительной военной службы, зачисленный в военно-учебное заведение либо выразивший стремление служить по контракту, прежде всего, должен отступить от обычных стандартов действий. Данное сопряжено с отличительными чертами прохождения боевой подготовки. К примеру, выполнение принципа единоначалия предполагает осмысленную подчиненность собственной воли, стремлений власти иного человека – командира, что в социально-психологическом аспекте сопровождается лимитированием уровня индивидуальной независимости и инициативности выбора. Потребность лимитирования уровня индивидуальной независимости определена и требовательной и крайне строгой регламентацией военной службы (сюда можно отнести обязательность выполнения распорядка дня и т.п.) [4].

Иной характерной чертой работы военнослужащих представляется постоянная готовность выполнить свое профессиональное предназначение в любое время и в любых условиях, в том числе и при непосредственном риске для жизни, что само по себе вызывает определенное психологическое напряжение. По сути, военно-профессиональная деятельность в спокойный период времени – это деятельность, связанная с подготовкой к участию в боевых действиях. Она подразумевает изучение боевой техники, освоение приемов ведения современного боя, развитие готовности использовать приобретенные познания в ситуации боя.

Психологическая напряженность обуславливается и отрывом юноши от привычного, ставшего обычным, социального окружения (семьи, друзей и т.п.), приспособлением к новому коллективу, лимитированием житейских возможностей, определенного рода «информационной блокадой». Маклаков А.Г. акцентирует внимание на том, что с призывом на военную службу у молодого человека происходит изменение режима дня и системы питания, увеличиваются физические нагрузки, что в полном объеме объясняет перестройку энергетических и обменных процессов [4].

Марков А.С. полагает, что конфликтные инциденты в среде младшего офицерского состава, в том числе и курсантов 3-5 курсов, в основной массе межличностные, предопределенные в первую очередь уклонением подростков от подчинения «армейцам» – командирам, порождает злобу и личную неприязнь. Начиная с самых первых дней, попадая под прессинг, курсант переживает различные психические состояния, которые дисбалансируют его, принуждают «кидаться» на других и провоцируют остроконфликтные ситуации. Для изучения способов регулирования конфликтов в своем исследовании Марков А.С. использовал методику К. Томаса, в которой акцентируются следующие способы: соперничество, такие как стремление добиться удовлетворения своих интересов в ущерб другому; сотрудничество, когда участники ситуации приходят к альтернативе, полностью удовлетворяющие интересы обеих сторон; компромисс, как поиск взаимоприемлемых решений; избегание, для которого характерно как отсутствие стремления к кооперации, так и отсутствие тенденции к достижению собственных целей; приспособление, означающие в противоположность соперничеству, принесение в жертву собственных интере-

сов ради другого [5].

Проведенный анализ выявил, что наиболее часто используемый способ поведения первокурсников – это избегание, т.е. стремление выйти из психотравмирующего поля или приспособление (пассивная адаптация). Первокурсники никак не готовы к плодотворному разрешению остроконфликтных ситуаций – компромиссу, а особенно сотрудничеству.

Марков А.С. акцентирует внимание на том, что одной из главнейших задач является для курсантов обучение, а командиров и преподавателей помощь в обнаружении объективных психофизиологических трудностей приспособления молодых воинов к специфике обучения и службы в военном вузе и научить преобразовывать деструктивный конфликт в конструктивный [5].

Таблица

Классификация специфических факторов военной службы в зависимости от характера, предъявляемых ими требований и уровня воздействия на субъект деятельности [цит. по 1]

Уровень воздействия	Специфические группы факторов	Характер проявления
Биологический	Особенности удовлетворения физиологических потребностей. закономерность значительных физических нагрузок	Ограничения времени сна; ограничения в разнообразии, количестве и качестве пищи; неограниченное пребывание в неблагоприятных климатических условиях. Физическая подготовка; утренняя физическая зарядка; регулярная физическая работа; физическая деятельность при выполнении служебных обязанностей
Психологический	Ограничение степени личной свободы (активности). особенности межличностного общения и коммуникации	Служебная иерархия; регламентация служебной деятельности; строгая регламентация норм поведения; ограничения реализации потребностей и интересов. Ограничения в получении информации; ограничения в общении с родителями и друзьями; необходимость построения контактов с незнакомыми людьми
Деятельностный	Специфика деятельности	Выполнение специфических заданий и специфической деятельности; элемент риска для жизни в служебной деятельности

Как демонстрируют исследования Захарова А.В. и Зеленовой М.Е., успешность активности в сверхэкстремальных обстоятельствах находится в зависимости не только от уровня специальных знаний и навыков, но и признает требования от субъекта труда нервно-психической устойчивости, отличной концентрации внимания, памяти, положительной мотивации и определенных личностных качеств. В этом исследовании использовались:

- структурированная биографическая анкета «Терпентин» В.А. Бодрова, А.В. Захарова;
- опросник «Анкета руководителя» (экспертная оценка уровня профессионализма и профессиональной надежности) В.А. Бодрова, М.Е. Зеленовой;
- анкета «Удовлетворенность работой» В.А. Бодрова;
- «Тест жизнестойкости» С. Мадди в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.И. Рассказовой;
- Методика «Конфликтная личность» Ильина Е.П.;
- «Многофакторный личностный опросник» (FPI) в адаптации Т.И. Ронгинской, А.А. Крылова.

С целью выявления уровня психического дистресса применялись:

- опросник «Дифференцированная оценка состояний сниженной работоспособности» (ДОРС)» А.Б. Леоновой, С.Б. Величковской;
- «Шкала стрессогенности событий» Т. Холмса, Р. Райх.

Исследование учёных показало, что основная масса обследованных попадает в группу с «умеренной» степенью проявлений признаков психического дистресса – 57,7%, «низкая степень стресса» наблюдается у 23,7% военнослужащих, «выраженная степень» – у 18,6% обследованных [2].

Таким образом, приблизительно каждый пятый военнослужащий при выполнении заданий подмечает у себя состояние повышенной нервозности и раздражительности, «чувствует себя разбитым», «вялым», испытывает замешательство даже при «незначительных сбоях или помехах в работе». Уровень стресса в более низких величинах присутствуют у военнослужащих старшего возраста, с большой выслугой лет и опытом работы, а кроме того согласно анализам специалистов, имеющих высокий уровень

профессионализма. Так же, было выявлено, что опасность формирования психосоматических заболеваний у офицеров взаимосвязана с воинским званием – чем выше служебное положение, тем больше суммарный индекс стресса у диагностированных военных специалистов. Помимо этого, военнослужащие, являющиеся семейными людьми, представлены более стрессоустойчивыми, тем не менее, сопротивляемость стрессу имеет тенденцию к снижению с увеличением количества детей в семье. Военные с высоким уровнем стрессоустойчивости принимают себя как наиболее здоровых, у них выше самооценка своей профессиональной подготовки и ощущение уверенности в том, что они способны справиться с решением любых высококласных задач. Руководители, как демонстрирует это исследование, также более удовлетворены трудом подчиненных, находящихся в категории с высоким уровнем стрессоустойчивости. Нарушителей рабочей дисциплины больше в группе офицеров, подверженных воздействию большого числа стресс-факторов и с низкой степенью стрессоустойчивости [2].

Наоборот, уровень перенапряжения более низкий у лиц эмоционально зрелых, уравновешенных, мыслящих реалистично, независимых от внутренних конфликтов, убежденных в собственных силах и довольных своими достижениями, гибких, решительных, готовых следовать указанным правилам и директивам. Авторы исследования подразумевают, что жизнестойкость предстает как профессионально необходимое качество кадрового военного, дающее возможность ему преодолевать начальное формирование негативных эмоциональных состояний и стрессогенных расстройств, сберегая положительную направленность профессиональной высококласной мотивации в обстоятельствах стресса и рабочих перегрузок [2].

В особенности важным представляется обнаружение психологических условий эффективности и надежности боевой деятельности военнослужащих.

Вместе с тем психогигиена и психопрофилактика в Вооруженных силах обладают рядом особенностей, предопределенных особыми критериями военной службы, тенденцией к нарастанию пограничных и психосоматических расстройств, а кроме того, увеличением донозологических форм психических расстройств, в том числе – различных конфигураций отклоняющегося поведения. Отмеченная направленность свойственна как для мирного времени, так и для периода боевых действий и экстремальных ситуаций [1].

Психогигиена и психопрофилактика в обстоятельствах военной службы представляет собой совокупность мероприятий, сориентированных на поддержание и укрепление психического здоровья личного состава, формирование более подходящих условий для психической активности военнослужащих в мирное и военное время, предупреждение возникновения и развития психических заболеваний. В русле первичной психопрофилактики целесообразно применять психотерапевтические техники и методы, с целью выявления лиц с отклоняющимся, девиантным и агрессивным поведением. Своевременное обнаружение лиц с тревожными признаками на существенном уровне позволяет не только предотвратить нарушения воинской дисциплины и правонарушения, но и формирование психопатологической симптоматики [3].

Важнейшая цель групп психического здоровья – проведение (совместно с командирами, их заместителями по воспитательной работе, медицинской службой частей и соединений) комплекса психогигиенических и психопрофилактических мероприятий непосредственно в войсковом звене, принимаемая во внимание принцип индивидуального подхода. Таким образом, психогигиена и психопрофилактика может быть весьма полезна при становлении воинского коллектива на каждой из стадий. В начальном периоде, при формировании военнослужащими многообразных контактов, требуемых с целью эффективного выполнения должностных и социальных задач. Происходит объединение группы, что не проходит легко и просто. Нередки случаи, когда одна небольшая группировка аморальных и безнравственных солдат становится источником неуставных взаимоотношений и непреодолимым препятствием на пути дальнейшего развития воинского коллектива. Исходя из этого, командир подразделения в содружестве с психологом должны четко отслеживать процессы, проходящие в этот период, незамедлительно выявлять враждебность и причины её формирования и принимать непосредственное участие в сплочении коллектива [3, 4].

На второй этапе, периоде войскового товарищества, завершается процедура обоюдного исследования, формируются позитивные связи между военнослужащими, устанавливается довольно устойчивая конфигурация группы, содержащей общественную позицию и эмоциональный настрой, отношения и сплоченность, организованность и коллективные привычки. В данный период специалист – психолог должен содействовать командиру высокоэффективно и качественно применять боевые, служебные, спортивные и другие положительные и не очень навыки каждого члена боевого коллектива, что будет являться толчком для достижения высоких результатов в службе и становления авторитета командира как мудрого лидера и грамотного руководителя, учитывающего сильные стороны каждого военнослужащего.

На стадии общественной и боевой крепости достигается целостность воли и действий, знаний и убеждений, интересов и ценностных ориентаций. В данный период отчетливо заметны результаты деятельности психолога и командира по разрешению межличностных и внутриличностных инцидентов,

устранению агрессивного поведения или работы с гневом военнослужащих, и в случае если эта деятельность выполнена высококачественно, то в таком случае можно наблюдать, что взаимоотношения между военнослужащими характеризуются наличием взаимопомощи, взаимоподдержки, взаимозаменяемости и бесконфликтности. В коллективе, достигшем такого периода развития, доминирует правильный и здоровый социально-психологический климат, благотворно воздействующий на всестороннее развитие личности воина [4].

Таким образом, значимость межличностных отношений крайне существенна для разрешения должностных трудностей и вопросов, вследствие этого, исследование структуры межличностных отношений военнослужащих нуждается в неустанном внимании психологической службы и систематизированном управлении со стороны командира подразделения. К примеру, процедура самоутверждения личности – это активное стремление личности понять собственные достоинства и плюсы в совокупности преимуществ других людей, сопоставить и соотнести себя с другими людьми, для того, чтобы не потерять собственную оригинальность, обозначить возможности, выразить себя, иметь значимое место в группе. В процессе самоутверждения в коллективе могут, например, спонтанно формироваться группы отрицательной ориентированности, которая имеет возможность проявляться в желании любой ценой занять лидирующее положение. Формирование подобного общественно-эмоционального парадокса в воинском коллективе, ровно как «дедовщина», первоначально, сопряжено со стремлением к самоутверждению. Исходя из этого, необходима грамотная работа психологической службы подразделения направленная на формирование адаптивных стратегий поведения и мышления [4].

Иным социально-психологическим феноменом, свойственным для воинских коллективов, является коллективное мнение, которое состоит в том, что не только определенная личность оказывает влияние на коллектив (например, командир подразделения), но и коллектив имеет возможность воздействовать на формирование личности военнослужащего. Для большинства людей мнение окружающих в отношении себя крайне весомо, поскольку носит характер оценки. Для воинского коллектива такими постулатами должны быть: честность, готовность исполнить воинский долг, товарищеская помощь и взаимовыручка. Тем не менее, психологический механизм воздействия коллективного мнения имеет возможность оказывать не только положительное, но и отрицательное воздействие на личность. Таким образом, одни военнослужащие оценивают действия коллег, отталкиваясь от общепризнанных мерок и законов, определенных нормами и воинскими уставами, другие же базируются при этом на бытовых критериях [4, 5].

В интересах повышения боеготовности и укрепления организованности и порядка в частях и подразделениях психологические службы должны использовать психотерапевтические методы и техники, нацеленные на работу с взглядами военнослужащих, с целью упрочнения воинской дисциплины. Следовательно, абсолютно каждый офицер как руководитель коллектива обязан постоянно формировать общественное мнение, максимально качественно повышать его эффективность, не позволять возникать двойственности, стремиться сделать его единым. Следовательно, главнейший элемент психологии коллектива, коллективные состояния, выражающиеся в совместном переживании тех или иных событий, прецедентов и, в свою очередь, усиливают чувства отдельных людей. При этом, одни настроения (энтузиазм, вера в общий успех, увлеченность, приподнятость, состояние общего подъема) содействуют преуспеванию группы, а другие же (состояние упадка, неверие в свои силы, уныние, скука, обида или недовольство, агрессия и гнев), наоборот, стремительно понижают возможности коллектива.

Система психологического обеспечения подразделений обязана считать одной из своих главных задач формированием продуктивных коллективных настроений, способствующих личностному росту каждого из военнослужащих по отдельности и повышение эффективности работы коллектива в целом. Любой офицер обязан прилагать усилия к тому, чтобы установить в воинском коллективе верные уставные взаимоотношения, т.е. соответствующие условиям, отраженным в воинских уставах, притом, что в них, как в документах, регулирующих взаимоотношения военнослужащих, выражены нравственные основы общества в целом. Однако данные принципы одновременно являются и правовыми нормами поведения военных. Принимая во внимание законы единоначалия, строгой субординации и коллективизма уставы не имеют возможности предусмотреть всех нюансов и вероятных обстановок, давая шанс военнослужащим самостоятельно, но не всегда адаптивно, реагировать на них. Вследствие этого, взаимоотношения в воинском коллективе требуют устойчивой и стабильной работы психологической системы и непрерывного и пристального внимания командиров, знания ими специфики отношений между всеми категориями военнослужащих. При организации должностных взаимоотношений офицер всегда должен понимать, что между начальниками и подчиненными крайне существенно обоюдное доверие. Психологическая ценность доверия состоит в том, что оно повышает у военнослужащего чувство собственного достоинства, побуждает индивидуальность к самовоспитанию, зачастую становясь главным условием перевоспитания отдельных военнослужащих. В свою очередь, сомнение руководителя в своих подчиненных заключается в опеке и подмене подчиненных при исполнении ими собственных прямых обязанностей по службе, в игнорировании нижестоящих начальников, в ущемлении их прав, в отдаче приказаний через их голову и т.п. Вместе с тем, для высококлассной работы офицер обязан избегать предвзятого

отношения к подчиненным, предопределенного предварительно сформировавшимся неправильным мнением о них [4].

Отношения субординации обязаны отличаться доброжелательностью, которая будет подталкивать подчиненных стремиться быть искренними и открытыми с начальником, содействует душевному принятию требовательности командира. Доброжелательность, легкость и общедоступность формируют позитивную позицию по отношению к службе, признание начальников и старших, содействует осознанию и исправлению недочетов, допускаемых подчиненными, увеличивают эффективность командирской требовательности. Наоборот, надменность и холодность к подчиненным резко понижает результативность общевоспитательных влияний руководителя. Во взаимоотношениях начальника с подчиненными недопустима надменность, которая имеет возможность выражаться в разнообразных формах – от безразличия к человеческим стремлениям и нуждам вплоть до полного пренебрежения ими. Внешне это проявляется в стиле и тоне беседы с людьми, в акцентировании собственного должностного, а порой и личного превосходства, в обособлении и приобретении для себя особенных привилегий в вопросах обихода. Высокомерие и надменность, как правило, вытекает в бесцеремонную грубость и нескромную бестактность отдельных офицеров и сержантов (старшин). Основательный риск влечет и грубость с подчиненными, так как она деформирует положительное отношение к армии, к воинской службе, создает посылы потери авторитета руководителей, формирования патогенных настроений в группе. Бесцеремонность и грубость офицера неминуемо порождает напряжение и конфликтность, исходя из этого, офицер не имеет права позволить себе проявлять грубость в отношении подчиненного, даже если он не испытывает симпатии к нему [4].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующее заключение о том, что в интересах повышения боеготовности подразделений, для формирования сплоченных воинских коллективов, а также в целях устранения неблагоприятного психологического климата и преобразования враждебности, особенно при работе с гневом, повышения уровня дисциплины военнослужащих необходима постоянная и систематизированная работа психологической службы в рамках психотерапии с использованием методов когнитивно-поведенческого подхода работы с гневом и направленного на преобразование дезадаптивных и иррациональных стратегий мышления.

Литература

1. Башкатовские чтения: «Психология притеснения и деструктивного поведения, профилактика ксенофобии, экстремизма и национализма в детско-подростковой среде» // Материалы 15 Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. Филиппова М.Н. Коломна, 2015.
2. Зеленова М.Е., Захаров А.В. Воздействие стресс-факторов на стрессоустойчивость военнослужащих. Личность курсанта: психологические особенности бытия // Материалы 5 Всерос. науч.-практ. конф. (с иностранным участием) / Под ред. Некрасова С.Д. Краснодар, Кубанский гос. ун-т: ВУНЦ ВВС «ВВА», 2015. 251 с.
3. Некрасов С.Д., Мальчинский Ф.В., Щербакоева Е.А., Бондарь Т.В. Возможности использования опросников агрессивности и стилей поведения в конфликтной ситуации для дифференциации курсантов по родам авиации. Личность курсанта: психологические особенности бытия // Материалы 5 Всерос. науч.-практ. конф. (с иностранным участием) / Под ред. Некрасова С.Д. Краснодар, Кубанский гос. ун-т: ВУНЦ ВВС «ВВА», 2015. 299 с.
4. Психология и педагогика. Военная психология: Учебник для вузов / Под ред. Маклакова А.Г. СПб.: Питер, 2005. 464 с.
5. Психология и педагогика. Психология управления: Учебник для вузов в 2-х ч., ч. 1 / Марков А.С., Сидорчук В.А., Хряпин Ю.Н. [и др.]; под ред. А.С. Маркова. Рязань: РВВДКУ, 2012. 432 с.

References

1. Bashkatovskie chteniya: «Psikhologiya pritesneniya i destruktivnogo povedeniya, profilaktika ksenofobii, ekstremizma i natsionalizma v detsko-podrostkovoy srede» [Bashkatovskie read: "Psychology of oppression and destructive behavior, prevention of xenophobia, extremism and nationalism in children and adolescents"]. Materialy 15 Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod red. Filippova MN. Kolomna. 2015. Russian.
2. Zelenova ME, Zakharov AV. Vozdeystvie stress-faktorov na stressoustoychivost' voennosluzhashchikh. Lichnost' kursanta: psikhologicheskie osobennosti bytiya [The impact of stress factors on the stress tolerance of servicemen. Personality cadet: psychological characteristics of being]. Materialy 5 Vseros. nauch.-prakt. konf. (s inostrannym uchastiem). Pod red. Nekrasova SD. Krasnodar, Kubanskiy gos. un-t: VUNTs VVS «VVA»; 2015. Russian.
3. Nekrasov SD, Mal'chinskiy FV, Shcherbakova EA, Bondar' TV. Vozmozhnosti ispol'zovaniya opros-

nikov agressivnosti i stiley povedeniya v konfliktnoy situatsii dlya differentsiatsii kursantov po rodam aviatsii. Lichnost' kursanta: psikhologicheskie osobennosti bytiya [The possibility of using questionnaires and aggressive styles of behavior in a conflict situation for the differentiation of students by gender aviation. Personality cadet: psychological characteristics of being]. Materialy 5 Vseros. nauch.-prakt. konf. (s inostrannym uchastiem). Pod red. Nekrasova SD. Krasnodar, Kubanskiy gos. un-t: VUNTs VVS «VVA»; 2015. Russian.

4. Psikhologiya i pedagogika. Voennaya psikhologiya: Uchebnik dlya vuzov [Psychology and Pedagogy. Military psychology]. Pod red. Maklakova AG. Sankt-Peterburg: Piter; 2005. Russian.

5. Markov AS, Sidorchuk VA, Khryapin YN, et al. Psikhologiya i pedagogika. Psikhologiya upravleniya [Psychology and Pedagogy. Psychology of management]: Uchebnik dlya vuzov v 2-kh ch., ch. 1. Pod red. Markova AS. Ryazan': RVVDKU; 2012. Russian.

Библиографическая ссылка:

Изергин Н.Д., Изергина О.Н., Гришин И.И., Латышонок М.Б. Особенности психогигиены и психопрофилактики военнослужащих МО РФ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 5-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/5-1.pdf> (дата обращения: 24.10.2016).

УДК: 616.31(1-32)(470.324)

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПРОВИНЦИАЛЬНЫХ РАЙОНОВ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.В. КРАВЧУК

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, 394030, Россия*

Аннотация. В статье рассмотрены сведения по организации зубоврачебной и стоматологической помощи населению Воронежской губернии с конца XIX до конца XX века. Рассмотрены вопросы лечения болезней зубов и полости рта народными способами. Приведено распределение частных зубных кабинетов по уездам Воронежской губернии. Освещена реформа государственного зубо врачевания. Рассмотрен вопрос национализации частной собственности зубных врачей. Отражены вопросы трудовой повинности зубных врачей. Показано распределение первых бесплатных советских зубамбулаторий по уездам Воронежской губернии. Приведены данные о количестве зубо врачебных амбулаторий в разные годы становления стоматологической службы районов Воронежской области. Освещен вопрос об оказании стоматологической помощи во время Великой Отечественной войны. Показано восстановление стоматологической сети в районах области после войны. Показано количество зубных врачей и врачей-стоматологов в Воронежской области. Рассмотрено становление стоматологических служб Павловского, Калачеевского и Россошанского районов. Проведен анализ работы районных стоматологов области. Затронут вопрос руководства стоматологическими службами районов. Приведено количество стоматологов и зубных врачей по районам области с распределением по специализации и штатным ставкам в настоящее время. Показано становление стоматологических служб некоторых районов области с момента организации до сегодняшних дней.

Ключевые слова: Воронежская губерния, зубные врачи, зубамбулатории, государственная реформа, организация стоматологической службы Воронежской области.

THE FEATURES OF DENTAL SERVICE IN PROVINCIAL AREAS OF THE VORONEZH REGION

E.V. KRAVCHUK

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

Abstract. The article presents the information on the organization of dental and dental care to the population of the Voronezh province since the end of the nineteenth century to the late twentieth century. The author considers the problems of treatment of diseases of the teeth and oral folk ways and the distribution of private dental offices by counties in the Voronezh Province. The article deals with the reform of public dentistry and the question of the nationalization of private property dentists. The author highlights the issue of the provision of dental care during the Great Patriotic War, describes the process of restoration of dental services in areas of the region after the war. The article presents data on the number of dentists in the Voronezh region, and about the formation of dental services in areas Pavlovsky, Kalacheevsky and Rossoshansky. The analysis of the work of regional dental care is carried out. The author characterizes the management of dental services areas, represents the number of dentists on the districts of the region with the distribution of specialization, and regular rates at the moment. The article shows the formation of dental services in some areas of the region since the organization to this day.

Key words: Voronezh Province, dentists, dental care, state reform, organization of dental services in the Voronezh region.

Воронежская губерния представляла собой одну из провинциальных губерний царской России. Оказание медицинской помощи в конце XIX века, в том числе зубо врачебной, было сосредоточено в городе Воронеже и крупных уездных городах губернии [1]. Зубо врачебную помощь оказывали частные зубные врачи, поэтому большей части населения губернии этот дорогой вид медицинской помощи был недоступен. Население пользовалось народными способами избавления от зубной боли. Жители Воронежской губернии широко использовали в лечении зубов и десен лекарственные травы и растения. В случае, если больной зуб не поддавался «консервативному» лечению народными способами, обращались к цирюльнику или кузнецу для удаления больного зуба [2].

В начале XX-века почти во всех уездных городах Воронежской губернии были открыты частные зубо врачебные кабинеты. Так, по одному зубо врачебному кабинету было открыто в 1913 году в Новоха-

перске и Боброве, в 1915 году в Задонске, в 1916 году – в Уразово и Никитовке, к 1917 году в Острогжске функционировало уже два зубо-врачебных кабинета, а в Богучаре в 1914 году функционировало уже три зубо-врачебных кабинета [2]. В это время в Воронежской губернии работало уже около трех десятков врачей стоматологического профиля. Большинство из них имели свою частную практику в Воронеже, кроме того, зубо-врачебные специалисты присутствовали почти во всех уездных городах губернии [1].

Кардинальные изменения в оказании зубо-врачебной помощи населению губернии и всей страны в целом, произошли после 1918 года. Становление государственной реформы в оказании зубо-врачебной помощи населению осуществлялось путем национализации имущества и кабинетов частнопрактикующих врачей и техников и принуждения их к трудовой повинности. Государству необходимо было правильно распределить врачебные и технические силы между городом и деревней и организовать предоставление всех видов зубо-врачебной помощи населению бесплатно [3-6].

По данным *Государственного архива Воронежской области* (ГАВО) в 1919 году в Воронежской губернии (без г. Воронежа) было организовано 18 советских зубамбулаторий с 18 креслами и 21 зубным врачом. Распределение государственных зубамбулаторий в Воронежской губернии показало, что в Алексеевке, Бирюче, Боброве и Калаче было по 2 зубамбулатории с 2 креслами и 2 зубными врачами, в остальных уездных городах – Лиски, Бутурлиновка, Хреновое, Анна, Богучар, Валуйки, Землянский, Коротояк, Новохаперск и Острогжск – по 1 зубо-врачебной амбулатории с 1 креслом и 1 зубным врачом [7]. Таким образом, в каждом уездном городе было организовано по 1 зубамбулатории, в 4 уездных городах их было по 2. Все зубо-врачебные амбулатории были организованы путем национализации зубо-врачебного имущества у частнопрактикующих зубных врачей, их снабжение осуществлялось из местных резервов Губздравотдела.

В 1921 году практически все частные зубо-врачебные кабинеты губернии были национализированы, оборудование и инструментарий реквизированы, а сами зубные врачи были привлечены к трудовой повинности. К 1922 году были организованы зубамбулатории в уездных городах и уездах только в Алексеевском, Бобровском, Новохаперском и Валуйском уездах. Остальные девять уездов имели только по одной зубамбулатории в уездных городах. Общее количество зубамбулаторий по Воронежской губернии было 13 [8].

Введение новой экономической политики в стране, финансовая поддержка государственной реформы и миграция населения в годы Гражданской войны позволила к 1925 году увеличить количество зубо-врачебных амбулаторий до 21, в них работали 42 зубных врача. В каждом уезде губернии было организовано по две зубамбулатории. К концу 1926 года по данным статистики здравоохранения Воронежской губернии в губернии было организовано 29 зубо-врачебных амбулаторий [9].

В 30-е годы в Воронежской области наметились хорошие темпы развития амбулаторной зубо-врачебной помощи сельскому населению. В 1934 году в области было организовано 68 зубных кабинетов, в 1937 году их стало уже 89 [10]. К этому времени зубо-врачебной помощью было охвачено население почти половины сельских врачебных участков Воронежской области. Зубные кабинеты на селе стали лучше оборудоваться, как правило, каждый кабинет имел зубное кресло. Всего в области насчитывалось 183 зубных врача, на каждого из них в среднем приходилось 26 тысяч населения [11]. Однако 12 сельских районов еще не имели зубных кабинетов и зубных врачей.

К 1940 году в Воронежской области было организовано 128 зубных кабинетов, 75 из них в сельской местности. Всего в области в это время работало 215 зубных врачей. Из них в городских лечебных учреждениях работало 137 (63,7%) и в сельских – 77 (36,3%). На одного врача приходилось 24 тысячи населения [11].

До объявления войны здравоохранение Воронежской области было организовано на довольно высоком уровне. В период оккупации трети районов Воронежской области в 1942-1943 гг. положение резко изменилось. В целом состояние медицинской сети по числу амбулаторий сократилось в три раза. Более половины зубо-врачебных амбулаторий были разграблены и сожжены. Послевоенный план восстановления здравоохранения Воронежской области отличался от «нормального» плана восстановления после войны других областей. В результате военных действий на территории области треть районов должны были заново отстроить сеть здравоохранения, а остальным районам области необходимо было пополнить разрушенную сеть лечебных учреждений [12].

Послевоенное восстановление набирало темпы и уже в 1946 году Воронежская область располагала 86 зубными кабинетами, из них 12 находились в г. Воронеже, 18 в городах области, а 56 располагались в селах. Зубных врачей по области было 109 и большая их часть имела стаж работы свыше 10 лет, а 25 стоматологов были со стажем работы от 1 до 5 лет [13].

В течение 1948 года по Воронежской области для обслуживания населения стоматологической помощью было развернуто 124 зубо-врачебных кабинета и 1 стоматологическая поликлиника. В городах и поселках городского типа население обслуживалось 53 зубо-врачебными кабинетами, развернутыми при поликлиниках и амбулаториях, сельское население обслуживалось 71 зубо-врачебным кабинетом,

также развернутых в амбулаториях и других лечебно-профилактических учреждениях. Зубопротезная помощь оказывалась населению в городах в 22 зубопротезных кабинетах, сельскому населению в 8 зубопротезных кабинетах [13].

Для обслуживания детского населения в Борисоглебске были развернуты специальные кабинеты при детских поликлиниках. В остальных городах и сельских районах детское население обслуживалось зубопротезной помощью в общих кабинетах, причем в крупных городах и районных центрах для обслуживания детей были отведены специальные часы.

Таким образом, отмечалась сравнительно хорошая организация зубопротезной помощи в городах Воронеже, Липецке, Борисоглебске, Острогожске, Боброве, Россоши, Усмани, Калаче, Бутурлиновке, Новохоперске, Лисках и других. В сельских районах области организация зубопротезной помощи обстояла хуже, что в первую очередь зависело от неудовлетворительного оборудования большинства зубных кабинетов и недостаточной квалификации некоторых зубных врачей.

По учетным данным Горздравотдела на конец 1950 года в городах Воронежской области было открыто 96 зубопротезных кабинетов. В сельской местности 94 кабинета, из них на сельских врачебных участках было развернуто 56 зубных кабинетов. Хозрасчетных зубопротезных кабинетов в городах области было 22, в сельских местностях – 24 кабинета. Таким образом, в области имелась 246 зубопротезных и зубопротезных кабинетов, которые обслуживались 59 стоматологами и 248 зубными врачами [14]. Кроме этого, в г. Воронеже было открыто стационарное стоматологическое отделение при Областной клинической больнице на 20 коек [1,11]. В городах Острогожске и Россоши выделены из фонда хирургических отделений районных больниц по 5 коек для стоматологических больных [15].

Таким образом, послевоенное восстановление Воронежской области привело к организации стоматологической службы во всех районах области. Но организация и расширение стоматологической сети в разных районах области проходила со своими особенностями. Частично данная информация была предоставлена Государственным архивом Воронежской области, а остальные сведения о развитии стоматологической службы района были получены от бывших и работающих в настоящее время зубных врачей и стоматологов области. Так, первый зубопротезный кабинет в Павловском районе был открыт в 1921 году в г. Павловск. На тот момент в уезде вели прием 2 зубных врача Лапиров и Шапошникова [16]. Из отчета о работе Павловской зубамбулатории за декабрь 1921 года можно узнать, что зубопротезный прием был организован для детей и для взрослых. Преимущественно больные обращались по поводу кариеса, пломбы в основном ставились из гуттаперчи и фосфат-цемента. Обращаемость у детей была преимущественно по поводу пульпита и кариеса молочных зубов, пломбы в основном были из амальгамы и гуттаперчи. Располагалась зубамбулатория по улице 25 Октября в Советской больнице. Была открыта зубамбулатория и в слободе Семеновка Павловского уезда. В 1922 году в Павловском уезде вели прием зубные врачи Шапошникова и Зубков [16].

В 1941 году в Павловск приехала работать зубной врач Ляшенко Мария Ивановна. Она вела зубопротезный прием в амбулатории водного транспорта (судостроительный завод). После войны кабинет был разрушен, не был оборудован и инструментов. С большим трудом, при оказании помощи со стороны людей близлежащих сел, было собрано оборудование для кабинета. Проводилось лечение зубов у военных и гражданских людей.

С 1946 года в Павловской районной больнице работал Юров Василий Митрофанович заведующим зубопротезного кабинета. В 1946 году он был участником первой конференции врачей-стоматологов, проходившей в Воронеже, в 1962 году был направлен делегатом на IV Всесоюзный съезд стоматологов в Москве. Зубопротезная лаборатория обслуживала четыре района: Павловский, Богучарский, Верхне-Мамонский и Кантемировский. После войны не хватало оборудования, не было материалов. Съёмные пластины делали из черного каучука, протезы обтачивали на ножных деревянных прятках. В 1957 году приехала работать в больницу села Большая Казинка Павловского района Коврижкина Александра Ивановна, вместе с мужем Коврижкиным Александром Тихоновичем – зубным техником. Они практически с нуля организовали сельский стоматологический кабинет, а с 1961 года она работала зубным врачом в Павловской районной больнице. В это же время в г. Павловск приехала работать зубным врачом Стрельникова Лидия Михайловна.

До 1976 года в Павловской *Центральной районной больнице* (ЦРБ) был один стоматологический кабинет, в котором работали 3 врача. В 1976 году было организовано стоматологическое отделение, которое возглавила Ляшенко М.В. Были открыты два терапевтических, хирургический и ортопедический кабинеты. Стоматология Павловского района поднялась на должную высоту.

В 1981 году на должность заведующего стоматологическим отделением Павловской ЦРБ был назначен Романов Евгений Георгиевич. В этом же году была организована Павловская стоматологическая поликлиника, главным врачом которой назначен Романов Е.Г.. Возглавляя более 30 лет стоматологическую службу района, он зарекомендовал себя квалифицированным специалистом и способным организатором здравоохранения. В своей врачебной деятельности он широко внедряет современные высокотехнологические методы диагностики и лечения стоматологических заболеваний. Умело применяет свои зна-

ния на практике, владеет передовыми навыками лечения и зубопротезирования. Стоматологическая служба вышла на новый уровень, став одним из лидеров среди районов Воронежской области, тесно сотрудничая с областными специалистами и учеными Воронежского медицинского университета. При организации физиотерапевтического кабинета профессор Кунин А.А. способствовал активному применению нового лазерного оборудования для лечения осложнений стоматологических заболеваний. Главный стоматолог 90-х годов Зиборова Г.М. способствовала активному внедрению программы профилактики и использованию новых современных композитных светоотверждающих материалов. Профессор Губин М.А. выделил приоритетным направление развития детской стоматологической помощи.

В настоящее время в учреждении работает 19 врачей, из них высшей квалификационной категории – 2, первой категории – 6, 32 средних медработника.

Основным направлением МБУЗ «Павловская стоматологическая поликлиника» является повышение доступности и качества медицинской помощи для всех слоев населения, обеспечение госгарантий бесплатной медпомощи, а также оказание высокотехнологической стоматологической помощи за счет использования платных услуг.

Еще одним представителем стоматологической службы Воронежской области является МУЗ «Калачеевская стоматологическая поликлиника», которая в 2014 году отметила свое 20-летие. В настоящее время стоматологическая поликлиника города Калач располагается на улице 1 Мая, дом 23, в прошлом это здание занимало общественное собрание Калачеевской волости (дом Босенковой).

Стоматологическая служба в городе Калач берет свое начало в 1920 году, когда в амбулатории слободы Калач приступила к работе зубной врач Лутова Неонила Николаевна. Зубоврачебная амбулатория располагалась по улице Большая Советская, дом 9 [17].

В октябре 1922 года Калачеевское Уздравию сообщает, что «в городе Калач имеется один зубо-врачебный кабинет при городской амбулатории с 1 креслом, 1 бормашиной, 1 зубным врачом и одним зубным техником. Другого вспомогательного персонала нет, а также других зубамбулаторий и кабинетов не имеется». Амбулатория располагалась на улице Большая Советская, дом 15. Проводилось лечение кариеса, пульпита, гангренозных зубов, лечение слизистой оболочки полости рта, удаление зубных отложений и удаление зубов. Прием вела зубной врач Меркулова [17].

В 1936 году в зубном кабинете начинает свою трудовую деятельность зубной врач Хвостикова Юлия Устиновна. В военные годы в зубном кабинете ведут прием зубные врачи – Алексева З.Т., Лазарева А.Г., Перцева М.М., зубные техники- Третьяков Г.И., Рязанских А.И., Сосновская П.И., санитарка Покузиева Н.П.

В конце 40-х начале 50-х годов коллектив пополнился молодыми кадрами: зубными врачами Зубовой (Лукиной) М.Р., Богачевым Д.М., зубными техниками Диденко (Лисуновой) В.П., Платоновым Д.М., Кожевниковым В.В., Злых Г.Г.

В 60-е годы улучшается материально-техническая база медицинских учреждений. В составе Калачеевской ЦРБ функционирует зубной кабинет на три врачебных кресла.

В 1982 году Калачеевская стоматологическая поликлиника распахнула двери для жителей Калача и Калачеевского района. На первом этаже поликлиники разместились зубопротезная лаборатория, регистратура, подсобные помещения. На втором этаже располагался хирургический кабинет, в котором вел прием хирург-стоматолог Шаповалов Михаил Иванович, терапевтические кабинеты, где вели прием врачи-стоматологи Гордиенко Татьяна Александровна, Проколова (Моргунова) Мария Матвеевна, Седельникова Любовь Филипповна, Глушков Роберт Петрович, Бессарабова Вера Васильевна и ортопедические кабинеты, где оказывали помощь стоматологи-ортопеды Шевцов Вячеслав Васильевич, Тостых Неля Ивановна, Терпугова Людмила Степановна .

В 1990 году в стоматологической поликлинике работало 11 врачей, 8 медсестер, рентгенлаборант, 13 зубных техников, 2 регистратора.

С 1992 года главным врачом стоматологической поликлиники назначен Брехов Иван Тимофеевич. Высококвалифицированный специалист, талантливый организатор он прилагает массу сил и энергии для развития стоматологии в районе. Под его руководством поликлиника была не раз в числе первых по области среди стоматологических служб области.

С февраля 1999 года в штате поликлиники работает 24 врача, 10 зубных техников, литейщик, 13 медицинских сестер, рентгенлаборант, 2 регистратора, организовано централизованное стерилизационное отделение. Ежегодно в поликлинике получают лечение около 18 тысяч пациентов, ставится в среднем 14 тысяч пломб, удаляется около 7 тысяч зубов, производится 300 амбулаторных операций, изготавливается до 200 ортодонтических аппаратов, до 2700 зубных протезов, 5600 коронок.

В развитии стоматологической службы Россошанского района большую роль сыграла Нина Петровна Чумакова, врач высшей категории, которая 32 года возглавляла стоматологическую службу района и бессменно являлась районным стоматологом. Большое внимание она уделяла развитию материально-технической базы стоматологической службы, развитию стоматологического обслуживания населения района.

В послевоенное время вся стоматологическая служба Россошанского района размещалась в трех небольших кабинетах площадью около 50 м². Постепенно стоматологическая служба расширялась. Пришли новые врачи – Протопопова Н.М., Мазуха А.И., Плакида В.П.. После окончания Воронежского медицинского училища в 1961 году Плакида В.И. был принят в Россошанскую ЦРБ на должность заведующего ортопедическим кабинетом.

В 60-70-годы были приняты на работу в ЦРБ стоматологи Караичев А.П., Легкодымова Н.А., Глазырин А.В., Пилипенко Ю.Д.. В это время был создан ортодонтический кабинет (второй на счету в области), который возглавила стоматолог-ортодонт Л.И. Шевцова. До 1970 года в стоматологическом отделении ЦРБ Россошанского района работало всего 5 стоматологических кресел.

В 1974 году стоматологическая служба переехала в отдельное трехэтажное здание, в статусе стоматологического отделения ЦРБ. В восьмидесятые годы пришло новое пополнение перспективных молодых врачей: Плакида А.В., Ловцов В.И., Шальнев В.Е., Алферов А.И., Вакула С.И., Широкова Л.В., Мерная В.С., Пометов Ю.М., Ивлев Ю.В., Шевцова Л.П., Пилипенко Н.В. Жуликова Н.В., Дараева Л.Ш., которые и составили костяк стоматологического отделения.

В 1989 году на базе стоматологического отделения создается «Россошанская районная стоматологическая поликлиника». Главным врачом назначают врача-стоматолога I категории Пилипенко Юрия Дмитриевича, заведующим стоматологическим отделением Гончарова Р.В., заведующим ортопедическим отделением Ивлева Ю.В. В том же году приобретает передвижная стоматологическая установка на два врачебных кресла, что позволяет оказывать стоматологическую помощь сельскому населению бригадным методом. Стоматологических кресел в поликлинике 21, причем все они оснащены по современным требованиям.

В 1996 году начал действовать специализированный детский кабинет, где регулярно проводятся осмотры с последующим лечением детей. Детские врачи-стоматологи Растроса В.А., Будаева Е.В., Мясникова И.Ю. ежегодно проводят осмотры в школах, детских садах, как в городе, так и на селе. Проводится активная работа детских стоматологов по расширению программ профилактики стоматологических заболеваний среди детского населения района. Так, в 2002 году была реализована программа фторирования молока на базе фирмы «Молоко».

Ортопедическое отделение возглавляемое в разные годы стоматологами – ортопедами Мерной В.С. и Ивлевым Ю.В., а в настоящее время Желкевич С.С., применяют современные методы протезирования: эстетическую металлокерамику, бюгельное протезирование с опорно-удерживающими кламперами и аттачменами, протезирование больных на внутрикостных имплантах.

34 года стоматологическую службу Россошанского района возглавляет главный врач Россошанской районной стоматологической поликлиники Пилипенко Ю.Д. Это опытный руководитель, которому удалось создать профессионально подготовленный коллектив врачей. Так, из 30 врачей поликлиники 3 врача имеют высшую квалификационную категорию, 11 врачей первую и 5 врачей вторую.

В настоящее время Россошанская стоматологическая поликлиника располагает необходимыми современными материалами и эндодонтическими инструментами для лечения зубов по современным технологиям с восстановлением анатомической формы коронки зуба композитным или светоотвердевающим материалами.

Таким образом, зарождение провинциальной стоматологической службы Воронежской области начало складываться в конце XIX века. Зубоврачебная помощь оказывалась частнопрактикующими врачами и была недоступна большей части населения. Кардинальные изменения в оказании зубоврачебной помощи произошли после 1918 года, когда институт частной стоматологии был полностью переведен в разряд государственной за счет национализации имущества частных зубных врачей и привлечения их к трудовой повинности. Основной контингент зубных врачей был сосредоточен в г. Воронеж, в уездных городах и уездах губернии зубных врачей катастрофически не хватало. В целях распределения врачебных сил между городом и деревней зубные врачи направлялись для работы в уезды. Уже 1919 году почти во всех уездах Воронежской губернии были организованы зубоврачебных амбулатории, где помощь оказывалась бесплатно. Организация государственного зубоврачевания проходила в сложных условиях Гражданской войны, недостаточном финансировании, нехватки зубных врачей, кроме того, не исключался саботаж частных врачей и их нежелание встраиваться в новую систему оказания бесплатной помощи населению. Но руководство страны не сдавало своих позиции в проведении реформы бесплатного государственного зубоврачевания и в 30-е годы количество зубоврачебных кабинетов по области увеличилось в 3 раза. Довоенная организация стоматологической службы Воронежской области наращивала темпы по расширению сети зубоврачебных амбулаторий на территории области, и в частности в сельских районах, но объявление войны нарушило эти планы. Во время немецкой оккупации состояние медицинской сети области по числу амбулаторий сократилось в 3 раза, более половины зубоврачебных амбулаторий были разграблены и сожжены, а в трети районов сеть здравоохранения необходимо было отстраивать заново. Но восстановление зубоврачебных амбулаторий после войны набирало хорошие темпы, и уже к 1946 году Воронежская область располагала 86 зубными кабинетами, 18 из них были восста-

новлены в городах области, а 56 располагались в селах. В 50-60-е года сравнительно хорошая организация обслуживания населения зубоврачебной и зубопротезной помощью была в городах Воронеже, Липецке, Борисоглебске, Острогожске, Боброве, Россоши, Усмани, Калаче, Бутурлиновке, Новохоперске, Лисках и других. В сельских районах области организация зубоврачебной помощи обстояла хуже, что в первую очередь зависело от неудовлетворительного оборудования большинства зубных кабинетов и недостаточной квалификации некоторых зубных врачей. Острым вопросом в организации стоматологической помощи была проблема оказания стоматологической помощи детскому населению, практически во всех районах области детский прием осуществлялся совместно со взрослыми. Дальнейшее развитие стоматологической службы районов Воронежской области диктовало пути удовлетворения возросших запросов населения, широко осваивались и внедрялись новые методы лечения, применялись новые стоматологические материалы и физиотерапевтическое воздействие, что позволяло оказывать населению более качественную стоматологическую помощь.

Литература

1. Губин М.А., Захарова О.А., Кунина Н.В. Из истории Воронежской стоматологии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2005. Т.4, №1. С. 100–103.
2. Губин М.А., Косолапов В.П., Кравчук Е.В., Сыч Г.В. Обзор дореволюционной стоматологии Воронежской губернии // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т.21, №2. С.110–114.
3. Пашков К.А. Зубоврачевание и стоматология в России IX-XX веков. Основные этапы и направления развития: дис...д-ра мед. наук. Москва, 2011. 69 с.
4. Кац М.С. История советской стоматологии. М.: Медгиз, 1963. 117 с.
5. Троянский Г.Н. История советской стоматологии (очерки). М.: «Медицина», 1983. 143 с.
6. Коварский М.О. Краткая история зубоврачевания. М., 1928. С. 28–41.
7. Кравчук Е.В., Губин М.А. Становление советской стоматологии Воронежской губернии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 4-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5187.pdf> (дата обращения: 30.06.2015). DOI: 10.12737/11909.
8. Лечебная помощь и медицинская экспертиза // Воронежское здравоохранение. 1923. №2. С.71–76.
9. Лечебная помощь и медицинская экспертиза // Воронежское здравоохранение. 1926. №3. С.69–70.
10. Иванов М.В., Губина М.Н., Трифионов Б.В. История развития стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в г. Воронеже // Консилиум. 1999. №11. С. 8–10.
11. Фурменко И.П. Очерки истории здравоохранения Воронежской области. Ч.3. Воронеж: Изд-во ВГУ, 1973. С. 159–160.
12. Государственный архив Воронежской области (ГАВО), ф. 2605, оп.1, д.180 л. 70.
13. ГАВО, ф.2605, оп 1, д.197 л.56.
14. ГАВО, ф.2605, оп1, д.86 л.л.3,6.
15. ГАВО, ф. 2605, оп1, д.64 л.172(об).
16. ГАВО, ф.35, оп6, д.38 л.л.14,16,18.
17. ГАВО, ф.35, оп6, д.34 л.л.24-28.

References

1. Gubin MA, Zakharova OA, Kunina NV. Iz istorii Voronezhskoy stomatologii. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2005;4(1):100-3. Russian.
2. Gubin MA, Kosolapov VP, Kravchuk EV, Sych GV. Obzor dorevolyutsionnoy stomatologii Voronezhskoy gubernii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(2):110-4. Russian.
3. Pashkov KA. Zubovrachevanie i stomatologiya v Rossii IX-XX vekov. Osnovnye etapy i napravleniya razvitiya [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
4. Kats MS. Istoriya sovetской stomatologii. Moscow: Medgiz; 1963. Russian.
5. Troyanskiy GN. Istoriya sovetской stomatologii (ocherki). Moscow: «Meditsina»; 1983. Russian.
6. Kovarskiy MO. Kratkaya istoriya zubovrachevaniya. Moscow; 1928. Russian.
7. Kravchuk EV, Gubin MA. Stanovlenie sovetской stomatologii Voronezhskoy gubernii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Jun 30];2 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5187.pdf>. DOI: 10.12737/11909.
8. Lechebnaya pomoshch' i meditsinskaya ekspertiza. Voronezhskoe zdravookhranenie. 1923;2:71-6. Russian.
9. Lechebnaya pomoshch' i meditsinskaya ekspertiza. Voronezhskoe zdravookhranenie. 1926;3:69-70. Russian.

10. Ivanov MV, Gubina MN, Trifonov BV. Istoriya razvitiya stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii v g. Voronezhe. Konsilium. 1999;11:8-10. Russian.
11. Furmenko IP. Ocherki istorii zdravookhraneniya Voronezhskoy oblasti. Ch.3. Voronezh: Izd-vo VGU; 1973. Russian.
12. Gosudarstvennyy arkhiv Voronezhskoy oblasti (GAVO), f. 2605, op.1, d.180 l. 70. Russian.
13. GAVO, f.2605, op 1, d.197 l.56. Russian.
14. GAVO, f.2605, op1, d.86 l.l.3,6. Russian.
15. GAVO, f. 2605, op1, d.64 l.172(ob). Russian.
16. GAVO, f.35, op6, d.38 l.l.14,16,18. Russian.
17. GAVO, f.35, op6, d.34 l.l.24-28. Russian.

Библиографическая ссылка:

Кравчук Е.В. Особенности развития стоматологической службы провинциальных районов воронежской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 6-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/6-1.pdf> (дата обращения: 21.10.2016).

**ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, РАБОТАЮЩЕГО
НА ПРОИЗВОДСТВЕ РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ
(ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ)**

Т.Е. ШЕВЕЛЕВА, А.Э. ЛОМОВЦЕВ

*Управление Роспотребнадзора по Тульской области, ул. Оборонная, д. 114, Тула, 300007, Россия,
e-mail: T.E.Sheveleva@rambler.ru*

Аннотация. Цель исследования – социально-гигиеническая оценка здоровья работников производства резинотехнических изделий. Исследование выполнено на базе Управления Роспотребнадзора по Тульской области и ЗАО «Тульский завод резиновых технических изделий», расположенного на территории города Тула.

Объектом исследования являлось состояние здоровья работников завода. К единицам наблюдения отнесены работники завода и показатели состояния здоровья. Для анализа и оценки состояния здоровья работников завода взята статистическая отчетность ЛПУ г. Тулы. Изучены материалы периодических медицинских осмотров работников Тульского завода резиновых технических изделий за период с 2012 г. по 2014 г.

Анализ полученных данных позволил выявить особенности впервые выявленной хронической соматической заболеваемости рабочих основных и прочих профессий, инженерно-технических работников производственных цехов (основные группы), рабочих-мужчин вспомогательных подразделений завода и работников-женщин заводоуправления (контрольные группы сравнения). Определены приоритетные наиболее часто выявляемые заболевания у работающих, присущие данному промышленному предприятию. К таким заболеваниям относится в первую очередь чистая гиперхолестеринемия (по МКБ-10 класс IV E-78.0).

Ключевые слова: социально-гигиеническое исследование, работники завода, рабочие основных профессий, периодические медицинские осмотры, впервые выявленная заболеваемость, чистая гиперхолестеринемия.

**STUDY OF HEALTH STATUS OF THE POPULATION WORKING IN THE RUBBER PRODUCTION
(ACCORDING TO THE RESULTS OF PERIODIC MEDICAL EXAMINATIONS)**

T.E. SHEVELEVA, A.E. LOMOVTSSEV

*Rospotrebnadzor administration in the Tula region, Oboronnaya str, 114, Tula, 300007, Russia,
e-mail: T.E.Sheveleva@rambler.ru*

Abstract. The purpose of this research is socio-hygienic assessment of the workers' health of rubber production. The study was performed on the basis of Rospotrebnadzor in the Tula region and JSC «Tula factory of rubber technical products», located in the city of Tula. The object of study was the health of workers of this manufacturing. Observation units were plant employees and health indicators. Statistical reports of medical institutions of Tula, as well as materials of periodic medical examinations of workers of the Tula factory of rubber technical products for the period from 2012 to 2014 were used for the analysis and assessment of the health of workers.

Analysis of the data revealed the features of newly diagnosed chronic somatic diseases in other key professions, as engineering and technical personnel of production facilities (the main group), working-men's auxiliary plant units and the women workers of the plant (control group comparisons). It was determined the priority and the most frequently detected disease in working specific to the industrial enterprises, primarily, as pure hypercholesterolemia (ICD-10 class IV E-78.0).

Key words: socio-hygienic research, factory workers, workers of the basic trades, periodic medical examinations, first revealed the incidence of pure hypercholesterolemia.

Проблемы здоровья работающего населения являются одними из самых актуальных. Их значимость существенно возрастает в настоящее время. Одним из показателей ухудшения здоровья работающих является продолжающийся рост производственно обусловленных заболеваний, значительное утяжеление первично выявляемой патологии [14, 20].

Здоровье людей отражает условия труда и состояние окружающей среды. Население трудоспособного возраста, а более конкретно – работающее население России, является основной группой риска в

отношении здоровья [10, 13, 16, 18]. К числу факторов, ухудшающих состояние здоровья работающего населения, относятся неудовлетворительные условия труда, прямо или косвенно обуславливающие от 20 до 40% трудопотерь по болезням. Кроме того, следует отметить, что имеются сообщения о том, что на состояние здоровья населения, работающего в отраслях нефтехимической промышленности, условия труда влияют в среднем на 60% [5, 9, 11].

Показатели, характеризующие уровень здоровья работающего населения, служат важными индикаторами гигиенического и социально-экономического благополучия производственных предприятий. Традиционно оценка состояния здоровья населения предусматривает анализ основных показателей, характеризующих процессы заболеваемости не только в целом среди жителей на территориальном, региональном и районном уровне, но и по отдельно взятым учреждениям и предприятиям, по половой их принадлежности, а также по возрастным группам [19]. На эти показатели могут оказывать существенное влияние различные факторы окружающей среды, включая негативное воздействие производственного характера [3, 15].

Производство *резиновых изделий* (РТИ) является одним из ведущих в нефтехимической промышленности. На предприятиях по изготовлению РТИ выпускается разнообразная продукция. При этом в производственных условиях может присутствовать широкий спектр химических веществ, загрязняющих воздушную среду рабочих мест. Поэтому в заболеваемости лиц, работающих на таком производстве, значительное место могут занимать изменения обменных процессов, развивающиеся в связи с воздействием на организм человека вредных факторов [1, 2, 7, 8, 17].

Цель исследования – социально-гигиеническая оценка здоровья работников производства резиновых изделий по материалам периодических медицинских осмотров.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе Управления Роспотребнадзора по Тульской области и ЗАО «Тульский завод резиновых технических изделий» (ТЗ РТИ), расположенного на территории города Тула.

Объектом исследования являлось состояние здоровья работников ТЗ РТИ. К единицам наблюдения отнесены работники завода и показатели состояния здоровья. Основные показатели здоровья работников изучались на основе данных отчетности и учетной документации ТЗ РТИ, Тульского областного бюро статистики, данных *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ) департамента здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Тульской области и областного медицинского информационно-аналитического центра.

Для анализа и оценки состояния здоровья работников ТЗ РТИ нами взяты данные статистической отчетности ЛПУ г. Тулы за период с 2012 г. по 2014 г. С этой целью использованы материалы Заключительных актов комиссий и соответствующих приложений к ним после проведения *периодических медицинских осмотров* (далее – ПМО) врачами ЛПУ г. Тула (ГУЗ Городские больницы № 1 и 10), согласно требованиям приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. № 302-н [18] и в соответствии с лицензиями на осуществление работ и услуг по экспертизе профпригодности и проведению предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований), работников ТЗ РТИ, как у подвергшихся в процессе производства резиновых и резиновых изделий изолированному или комбинированному действию вредных химических загрязнителей и иных негативных производственных факторов. В ПМО участвовали врачи 10 специальностей. В расчете на один периодический медицинский осмотр среднегодовой показатель численности всех работников завода составил 545 человек. Общая численность осмотренных за 3 года работников изучаемого предприятия составила 502 человека, в том числе 239 мужчин (47,61%) и 263 женщины (52,39%). Нами были изучены такие показатели, как:

- поименный список обследованных работающих с отражением их пола, возраста, профессии и стажа работы в данной должности на предприятии;
- наименование производственных цехов и иных подразделений завода;
- название вредных и опасных веществ и производственных факторов;
- класс заболевания по МКБ-10: перечень впервые выявленных хронических соматических заболеваний [12, 20].

Анализ структуры заболеваемости по классам болезней и нозологическим формам проведен в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» Десятого пересмотра – МКБ-10 (1995).

Все обследованные работники завода были распределены по 5 группам сравнения. Принцип формирования групп сравнения в зависимости от особенностей условий труда рабочих был следующий. В первую группу вошли *рабочие основных профессий* (РОП) – мужчины и женщины производственных цехов: № 1, в котором осуществляется приготовление резиновых смесей, № 2, в котором изготавливаются формовые изделия, и № 4, в котором производятся неформовые изделия. Они были представлены в основном такими профессиями, как вальцовщики, прессовщики-вулканизаторщики, шероховщики, машинисты технического оборудования и машин. Во вторую группу вошли *рабочие прочих профессий* (РПП) – мужчины и женщины производственных цехов № 1, 2 и 4, работающие слесарями, электромон-

терами и электромонтажниками, газоэлектросварщиками, уборщиками производственных помещений, рядом других профессий. В 3 группу вошли *инженерно-технические работники* (ИТР) – мужчины и женщины производственных цехов. В качестве контрольных были взяты работники 2-х групп, которые составили 4 группу, представленную мужчинами – *рабочими вспомогательных подразделений* (РВП), и 5 группу, представленную женщинами – *специалистами и работниками заводоуправления* (РЗУ).

Возраст рабочих 1-ой группы колебался от 23 до 64 лет, составляя в среднем – $41,31 \pm 0,65$ лет. Стаж работы варьировал от 1 до 40 лет (в среднем – $7,42 \pm 0,61$ лет). Во 2-ой группе возраст варьировал от 22 до 66 лет (в среднем – $47,02 \pm 0,82$ лет), стаж работы составил от 1 до 44 лет (в среднем – $8,43 \pm 0,80$ лет). 3 группу составили ИТР, возраст которых находился в пределах 28-62 лет (средний возраст – $44,50 \pm 1,26$ лет), стаж работы – от 2 до 36 лет (средний стаж – $14,87 \pm 1,25$ лет). Возраст рабочих 4 группы составил от 30 до 67 лет (в среднем – $50,43 \pm 1,65$ лет), стаж работы – от 3 до 42 лет (в среднем – $13,63 \pm 1,74$ лет). Возраст женщин, представляющих 5 группу, колебался в пределах от 30 до 58 лет (в среднем – $45,29 \pm 1,50$ лет), стаж работы – от 1 до 35 (в среднем – $15,96 \pm 1,82$ лет).

Собранная информация обобщалась, систематизировалась и анализировалась. В качестве статистических сводок использовались электронные таблицы программы *EXCEL*. Компьютерная обработка данных позволяла привести собранную информацию к удобному для анализа качеству и представить ее в виде статистических таблиц и рисунков.

В работе применялись методы математической статистики. Математико-статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных лицензионных программ *MS Excel 2003* и *Statistica 6.0*. Полученные данные статистически обработаны с определением средней относительной величины в % (*M*) и средней её ошибки (*m*). Оценка достоверности относительных показателей и средних их величин, выявление статистически значимых различий между ними в сравниваемых группах проведена на основании расчета *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [6]. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. В связи с поставленной целью исследования нами осуществлены изучение и анализ показателей впервые установленных хронических соматических заболеваний в зависимости от класса и нозологической формы по МКБ-10 по результатам 3-х периодических медицинских осмотров работников ТЗ РТИ за 2012-2014 гг. Оценка этих показателей проведена по среднегодовым их результатам. В основном осмотру подвергались работники производственных цехов с тяжелыми и вредными условиями труда. В то же время, наряду с этим, как контрольные группы сравнения были осмотрены рабочие-мужчины вспомогательных подразделений и женщины, являющиеся специалистами заводоуправления.

Установлено, что среди осмотренных работников впервые были выявлены заболевания у 224 человек, в том числе у 107 мужчин и у 117 женщин – соответственно 44,62%, 21,31% и 23,31% от общего их числа. При этом впервые выявлено в целом 407 случаев заболеваний, в том числе среди мужчин 172 случая (42,26%), среди женщин 235 случаев (57,74%), что составило соответственно 1,82; 1,61 и 2,01 случай из расчета на 1 осмотренного работника (табл. 1).

Проведенное ранжирование выявленных у осмотренных работников завода нозологических форм заболеваний показало, что на 1-ом месте (значительно превышая все остальные) находятся болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ класса IV (*E00-E90*). Они были обнаружены в $43,98 \pm 2,46\%$ случаев у осмотренных работников, в том числе у мужчин и женщин в $21,38 \pm 2,03\%$ и $22,60 \pm 2,07\%$ соответственно. Болезни системы кровообращения (Класс IX. *I00-I99*) занимают 2-е место – $15,76 \pm 1,81\%$ случаев. Далее следуют болезни мочеполовой системы (Класс XIV. *N00-N99*), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (Класс XIII. *M00-M99*), симптомы, признаки и отклонения от нормы (Класс XVIII. *R00-R99*), болезни крови и кроветворных органов (Класс III. *D50-D89*), которые составили соответственно $8,6 \pm 1,39\%$; $7,62 \pm 1,31\%$, $7,12 \pm 1,27\%$ и $6,39 \pm 1,21\%$ случаев среди всех осмотренных работников.

При этом выяснено, что основным контингентом, у которого преимущественно впервые определялись заболевания, являлись представители производственных цехов № 1, 2 и 4 – $84,03 \pm 1,82\%$ случаев среди всех осмотренных работников завода.

В этих цехах среди мужчин и женщин такая заболеваемость обнаружена соответственно в $37,84 \pm 2,4\%$ и $46,19 \pm 2,47\%$ случаев. Кроме того, установлено, что основным производственно обусловленным заболеванием работников указанных выше цехов являются болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класса IV), которые были выявлены у них в $35,13 \pm 2,37\%$ от числа всех случаев в целом. На 2-ом месте находятся болезни системы кровообращения (класс IX) – $13,02 \pm 1,67\%$ случаев.

Таблица 1

Показатели количества впервые установленных хронических соматических заболеваний в зависимости от класса нозологической формы по МКБ-10, производственных цехов и половой принадлежности по суммарным результатам 3-х периодических медицинских осмотров работников ТЗ РТИ, в случаях: абс. ед. и % ($M \pm m$)

Изучаемый контингент	Нозологические формы (класс заболеваний по МКБ-10)												
	Все заболевания	Класс III (D50-D91)	Класс IV (E00-E90)	Класс VII (H00-H59)	Класс VIII (H60-H95)	Класс IX (I00-I99)	Класс X (J00-J99)	Класс XI (K00-K93)	Класс XII (L00-L99)	Класс XIII (M00-M99)	Класс XIV (N00-N99)	Класс XVIII (R00-R99)	Класс XXI (Z00-Z99)
ТЗ РТИ, всего:													
- число случаев	407	26	179	1	10	56	8	12	1	31	35	29	19
- в %, $M \pm m$	100,00	6,39± 1,21	43,9± 2,46	0,2± 0,25	2,46± 0,77	13,76± 1,81	1,97± 0,69	2,95± 0,84	0,25± 0,25	7,62± 1,31	8,60± 1,39	7,12± 1,27	4,67± 1,04
В том числе:													
Мужчины													
- число случаев	172	2	87	0	7	25	0	10	0	14	4	15	8
- % от всего числа случаев	42,26± 2,45	0,49± 0,35	21,38± 2,03		1,72± 0,64	6,14± 1,19		2,46± 0,77		3,44± 0,90	0,98± 0,49	3,68± 0,93	1,97± 0,69
Женщины													
- число случаев	235	24	92	1	3	31	8	2	1	17	31	14	11
- % от всего числа случаев	57,74± 2,45	5,90± 1,17	22,60± 2,07	0,25± 0,25	0,74± 0,42	7,62± 1,31	1,97± 0,69	0,49± 0,35	0,25± 0,25	4,18± 0,99	7,62± 1,31	3,44± 0,90	2,70± 0,80
В целом по цехам № 1,2,4:													
- число случаев	342	24	143	0	9	53	5	12	1	26	29	23	17
- % от всех случаев в целом по ТЗ, $M \pm m$	84,03± 1,82	5,90± 1,17	35,13± 2,37	0,00± 0,00	2,21± 0,73	13,02± 1,67	1,23± 0,55	2,95± 0,84	0,25± 0,25	6,39± 1,21	7,12± 1,27	5,65± 1,14	4,18± 0,99
В том числе:													
Мужчины													
- число случаев	154	2	75	0	6	24	0	10	0	14	4	12	7
- % от всего числа случаев	37,84± 2,40	0,49± 0,35	18,43± 1,92	0,00± 0,00	1,47± 0,60	5,90± 1,17	0,00	2,46± 0,77	0,00	3,44± 0,90	0,98± 0,49	2,95± 0,84	1,72± 0,64
Женщины													
- число случаев	188	22	68	0	3	29	5	2	1	12	25	11	10
- % от всего числа случаев	46,19± 2,47	5,40± 1,12	16,71± 1,85	0,00± 0,00	0,74± 0,42	7,12± 1,27	1,23± 0,55	0,49± 0,35	0,25± 0,25	2,95± 0,84	6,14± 1,19	2,70± 0,80	2,46± 0,77

При сравнении впервые выявленной заболеваемости по нозологическим формам среди мужчин и женщин производственных цехов в основном существенных различий не установлено. Исключение составили статистически значимые различия между ними показателей по всем заболеваниям в целом ($p < 0,02$), по классу болезней крови и кроветворных органов ($p < 0,001$) и классу болезней мочеполовой системы ($p < 0,001$), которые обнаруживались преимущественно и чаще всего у женщин, работающих в условиях производственных цехов.

Изучение показателей впервые выявленной заболеваемости среди РОП, РПП и ИТР в целом по всем цехам, а также среди работников контрольных групп сравнения (мужчин – РВП и женщин – РЗУ) позволило выяснить следующее (табл. 2). Так, установлено, что выявление впервые заболеваемости в целом чаще всего происходило в группе РОП всех цехов (40,54±2,43% от числа всех случаев по заводу). В группе РПП оно составило 29,48±2,26%, среди ИТР – всего 14,00±1,72%. Кроме того, следует отметить, что среди работников контрольных групп сравнения этот показатель был намного меньше. Так, у мужчин, представителей РВП, и у женщин – РЗУ, показатель выявленной впервые заболеваемости в целом составил всего соответственно 4,18±0,99 и 3,19±0,87% от числа всех таких случаев по заводу.

Сравнительные показатели впервые установленной хронической соматической заболеваемости в зависимости от класса нозологической формы по МКБ-10 среди РОП, РПП и ИТР производственных цехов и контрольных групп – мужчины вспомогательных подразделений и женщины заводоуправления, в случаях: абс. ед. и % (M±m)

Таблица 2

Исследуемый контингент	Нозологические формы (классы заболеваний по МКБ-10)																		
	Все заболе- вания	Класс III (D50-D91)	Класс IV (E00-E90)	Класс VII (H00-H59)	Класс VIII (H60-H95)	Класс IX (I00-I99)	Класс X (J00-J99)	Класс XI (K00-K93)	Класс XII (L00-L99)	Класс XIII (M00-M99)	Класс XIV (N00-N99)	Класс XVIII (R00-R99)	Класс XXI (Z00-Z99)						
Все РОП цехов:	165	15	59	0	3	25	5	10	1	12	18	13	4						
- число случаев:	40,54±2,43	3,68±0,93	14,50±1,74	0	0,74±0,42	6,14±1,19	1,23±0,55	2,46±0,77	0,25±0,25	2,95±0,84	4,42±1,02	3,19±0,87	0,98±0,49						
- % от всего числа случаев																			
В т.ч.																			
- мужчины	54	2	21	0	1	8	0	8	0	8	1	4	1						
- число случаев	13,27±1,68	0,49±0,35	5,16±1,10	0	0,25±0,25	1,97±0,69	0	1,97±0,69	0	1,97±0,69	0,25±0,25	0,98±0,49	0,25±0,25						
- % от всего числа случаев																			
- женщины	111	13	38	0	2	17	5	2	1	4	17	9	3						
- число случаев	27,27±2,21	3,19±0,87	9,34±1,44	0	0,49±0,35	4,18±0,99	1,23±0,55	0,49±0,35	0,25±0,25	0,98±0,49	4,18±0,99	2,21±0,73	0,74±0,42						
- % от всего числа случаев																			
Все РПП цехов:	120	5	57	0	4	19	0	1	0	11	9	8	6						
- число случаев:	29,48±2,26	1,23±0,55	14,00±1,72	0	0,98±0,49	4,67±1,05	0	0,25±0,25	0	2,70±0,80	2,21±0,73	1,96±0,69	1,47±0,60						
- % от всего числа случаев																			
В т.ч.																			
- мужчины	75	0	42	0	4	10	0	1	0	6	2	7	3						
- число случаев	18,43±1,92	0	10,32±1,51	0	0,98±0,49	2,46±0,77	0	0,25±0,25	0	1,47±0,60	0,49±0,35	1,72±0,64	0,74±0,42						
- % от всего числа случаев																			
- женщины	45	5	15	0	0	9	0	0	0	5	7	1	3						
- число случаев	11,06±1,55	1,23±0,55	3,68±0,93	0	0	2,21±0,73	0	0	0	1,23±0,55	1,72±0,64	0,25±0,25	0,74±0,42						
- % от всего числа случаев																			
Все ИТР цехов:	57	4	27	0	2	9	0	1	0	3	2	2	7						
- число случаев:	14,00±1,72	0,98±0,49	6,63±1,23	0	0,49±0,35	2,21±0,73	0	0,25±0,25	0	0,74±0,42	0,49±0,35	0,49±0,35	1,72±0,64						
- % от всего числа случаев																			
В т.ч.																			
- мужчины	25	0	12	0	1	6	0	1	0	0	0	1	3						
- число случаев	6,14±1,19	0	2,95±0,84	0	0,25±0,25	1,47±0,60	0	0,25±0,25	0	0	0,25±0,25	0,25±0,25	0,74±0,42						
- % от всего числа случаев																			
- женщины	32	4	15	0	1	3	0	0	0	3	1	1	4						
- число случаев	7,86±1,33	0,98±0,49	3,68±0,93	0	0,25±0,25	0,74±0,42	0	0	0	0,74±0,42	0,25±0,25	0,25±0,25	0,98±0,49						
- % от всего числа случаев																			
РВП:																			
- мужчины	17	0	11	0	1	1	0	0	0	0	0	3	1						
- число случаев	4,18±0,99	0	2,70±0,80	0	0,25±0,25	0,25±0,25	0	0	0	0	0	0,74±0,42	0,25±0,25						
- % от всего числа случаев																			
РЗУ:																			
- женщины	13	0	6	0	0	2	1	0	0	1	0	1	0						
- число случаев	3,19±0,87	0	1,47±0,60	0	0	0,49±0,35	0,25±0,25	0	0	0,25±0,25	0	0,25±0,25	0						
- % от всего числа случаев																			

В группе РОП показатель впервые выявленной заболеваемости в целом регистрировался среди женщин в 1,68 раза чаще, чем среди мужчин, составив соответственно $27,27 \pm 2,21\%$ и $13,27 \pm 1,68\%$ случаев. Совершенно иная ситуация по такому показателю обнаружена в группе РПП, где он был больше у мужчин, чем среди женщин, составив $18,43 \pm 1,92$ и $11,06 \pm 1,55\%$ соответственно. Одновременно с этим следует указать, что данный показатель в группе ИТР производственных цехов регистрировался значительно реже, чем среди РОП и РПП, и распределился практически на одном уровне между мужчинами и женщинами, составив $6,14 \pm 1,19$ и $7,86 \pm 1,33\%$ случаев соответственно.

В настоящем исследовании определенный интерес представляет анализ показателей впервые выявленной заболеваемости по нозологической форме *E78.0* (чистая гиперхолестеринемия) в группах РОП, РПП и ИТР. Это можно обосновать тем, что болезни класса IV имеют по своему удельному весу значительные преимущества по сравнению с другими выявленными заболеваниями и при их ранжировании находятся на 1-ом месте. При этом выяснено, что чистая гиперхолестеринемия выявляется впервые практически на одном уровне среди рабочих основных профессий и прочих профессий производственных цехов № 1, 2 и 4 – соответственно в $14,5 \pm 1,74$ и $14,0 \pm 1,72\%$ случаев. Среди ИТР цехов выявляемость этой болезни была более чем в 2 раза меньше ($6,63 \pm 1,23\%$). При рассмотрении заболеваемости РОП и РПП по половому признаку установлено, что чистая гиперхолестеринемия чаще всего впервые выявлялась среди РОП у женщин в 1,81 раза больше, чем у мужчин ($9,34 \pm 1,44$ и $5,16 \pm 1,1\%$ соответственно), в группе РПП наоборот – у мужчин в 2,8 раза больше, чем у женщин ($10,32 \pm 1,51$ и $3,68 \pm 0,93\%$).

Сравнительный анализ впервые выявленной заболеваемости среди групп РОП, РПП и ИТР по цехам позволил установить следующее. В группе РОП общая заболеваемость и заболеваемость по классу IV составила в цехе № 1 соответственно $9,34 \pm 1,44$ и $2,95 \pm 0,84\%$, в цехе № 2 – $22,85 \pm 2,08$ и $7,62 \pm 1,31\%$, в цехе № 4 – $8,35 \pm 1,37$ и $3,93 \pm 0,96\%$. В цехе № 1 больше болеют мужчины ($5,9 \pm 1,17$ и $1,97 \pm 0,69\%$) чем женщины ($3,44 \pm 0,9$ и $0,98 \pm 0,49\%$), в цехе № 2 женщины ($17,2 \pm 1,87$ и $5,65 \pm 1,14\%$) чем мужчины ($5,65 \pm 1,14$ и $1,97 \pm 0,69\%$), в цехе № 4 – женщины ($6,63 \pm 1,23$ и $2,7 \pm 0,8\%$) чем мужчины ($1,72 \pm 0,64$ и $1,23 \pm 0,55\%$).

В группе РПП общая заболеваемость и заболеваемость по классу IV составила в цехе № 1 соответственно $6,14 \pm 1,19$ и $2,7 \pm 0,8\%$, в цехе № 2 – $17,44 \pm 1,88$ и $8,11 \pm 1,35\%$, в цехе № 4 – $5,9 \pm 1,17$ и $3,19 \pm 0,87\%$. В цехе № 1 больше болеют мужчины ($4,18 \pm 0,99$ и $1,97 \pm 0,69\%$), чем женщины ($1,97 \pm 0,69$ и $0,74 \pm 0,42\%$), в цехе № 2 мужчины ($10,32 \pm 1,51$ и $5,9 \pm 1,17\%$), чем женщины ($7,12 \pm 1,27$ и $2,21 \pm 0,73\%$), в цехе № 4 – мужчины ($3,93 \pm 0,96$ и $2,46 \pm 0,77\%$), чем женщины ($1,97 \pm 0,69$ и $0,74 \pm 0,42\%$).

Среди ИТР общая заболеваемость и заболеваемость по классу IV составила в цехе № 1 соответственно $4,18 \pm 0,99$ и $1,96 \pm 0,69\%$, в цехе № 2 – $9,34 \pm 1,44$ и $4,42 \pm 1,02\%$, в цехе № 4 – $0,49 \pm 0,35$ и $0,25 \pm 0,25\%$. В цехе № 1 больше болеют мужчины ($2,95 \pm 0,84$ и $1,23 \pm 0,55\%$), чем женщины ($1,23 \pm 0,55$ и $0,74 \pm 0,42\%$), в цехе № 2 – женщины ($6,14 \pm 1,19$ и $2,7 \pm 0,8\%$), чем мужчины ($3,19 \pm 0,87$ и $1,72 \pm 0,64\%$), в цехе № 4 – выявлена впервые заболеваемость только в единичных случаях у женщины ($0,49 \pm 0,35$ и $0,25 \pm 0,25\%$).

Проведенный расчет числа случаев заболеваний на 1000 человек (далее – ‰) показал, что практически идентичная тенденция при ранжировании болезней наблюдается среди работников производственных цехов № 1, 2 и 4, где указанные выше нозологические формы имеют те же места и составляют соответственно $262,38 \pm 18,84$ ‰, $97,25 \pm 12,7$ ‰ и $53,21 \pm 9,61$ ‰. Для сравнения следует указать, что в г. Туле, Тульской области и РФ первичная заболеваемость по классу IV регистрируется значительно реже и составляет соответственно $10,2\%$, $8,2\%$ и $9,2\%$. Такая же ситуация наблюдается в области и РФ по классу IX – соответственно $35,6\%$ и $34,6\%$. Однако первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения взрослого населения г. Тулы ($202,1\%$) занимает 1-ое место среди всех нозологических форм и выявляется чаще, чем у работников завода в целом (в 1,97 раза) и производственных цехов в частности (в 2,08 раза).

Результаты сравнительного анализа показателей впервые выявленной заболеваемости у работников ТЗ РТИ, в том числе среди рабочих основных профессий, и показателей первичной заболеваемости взрослого населения г. Тулы, Тульской области и в целом Российской Федерации (в случаях из расчета на 1000 человек) представлены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, уровень величины показателей заболеваемости, впервые выявленной при проведении периодического медицинского осмотра работников завода ($746,79 \pm 18,63$ ‰) и работников производственных цехов № 1, 2 и 4 в целом ($627,52\%$), значительно выше показателей первичной заболеваемости взрослого населения г. Тулы, области и РФ (соответственно $585,05\%$, $515,99\%$ и $564,73 \pm 20,71$ ‰). Эта тенденция наглядно прослеживается при рассмотрении классов заболеваний по МКБ-10 и особенно при анализе нозологических форм впервые выявленных болезней.

Сравнительные показатели впервые выявленной заболеваемости в зависимости от класса нозологической формы по МКБ-10 по результатам периодических медицинских осмотров работников ТЗ РТИ и в когорте взрослого населения Тульской области и РФ, в случаях из расчета на 1000 человек – ‰ (M±m)

Изучаемый контингент	Нозологические формы (класс заболеваний по МКБ-10)											
	Все заболевания	Класс III (D50-D91)	Класс IV (E00-E90)	Класс VII (H00-H59)	Класс VIII (H60-H95)	Класс IX (I00-I99)	Класс X (J00-J99)	Класс XI (K00-K93)	Класс XII (L00-L99)	Класс XIII (M00-M99)	Класс XIV (N00-N99)	Класс XVIII (R00-R99)
ТЗ РТИ - всего:	746,79±18,63	47,71±9,13	328,44±20,12	1,83±1,83	18,35±5,75	102,75±13,00	14,68±5,15	22,02±6,29	1,83±1,83	56,88±9,92	64,22±10,50	53,21±9,61
В т.ч.												
-мужчины	315,60±19,91	3,67±2,59	159,63±15,69	0,00±0,00	12,84±4,82	45,87±8,96	0,00±0,00	18,35±5,75	0,00±0,00	25,69±6,78	7,34±3,66	27,52±7,01
-женщины	431,19±21,21	44,04±8,79	168,81±16,04	1,83±1,83	5,50±3,17	56,88±9,92	14,68±5,15	3,67±2,59	1,83±1,83	31,19±7,45	56,88±9,92	25,69±6,78
Цеха № 1, 2 и 4 – в целом:	627,52±20,71	44,04±8,79	262,38±18,84	0,00±0,00	16,51±5,46	97,25±12,70	9,17±4,08	22,02±6,29	1,83±1,83	47,71±9,13	53,21±9,61	42,20±8,61
В т.ч.												
-мужчины	282,57±19,29	3,67±2,59	137,61±14,76	0,00±0,00	11,01±4,47	44,04±8,79	0,00±0,00	18,35±5,75	0,00±0,00	25,69±6,78	7,34±3,66	22,02±6,29
-женщины	344,95±20,36	40,37±8,43	124,77±14,15	0,00±0,00	5,50±3,17	53,21±9,61	9,17±4,08	3,67±2,59	1,83±1,83	22,02±6,29	45,87±8,96	20,18±6,02
РОП - в целом по цехам	302,75±19,68	27,52±7,00	108,26±13,31	0,00±0,00	5,50±3,17	45,87±8,96	9,17±4,08	18,35±5,75	1,83±1,83	22,02±6,29	33,03±7,65	23,85±6,54
В т.ч.												
-мужчины	99,08±12,80	3,67±2,59	38,53±8,24	0,00±0,00	1,83±1,83	14,68±5,15	0,00±0,00	14,68±5,15	0,00±0,00	14,68±5,15	1,83±1,83	7,34±3,66
-женщины	203,67±17,25	23,85±6,54	69,72±10,91	0,00±0,00	3,67±2,59	31,19±7,45	9,17±4,08	3,67±2,59	1,83±1,83	7,34±3,66	31,19±7,45	16,51±5,46
РПП - в целом по цехам	220,18±17,75	9,17±4,08	104,59±13,11	0,00±0,00	7,34±3,66	34,86±7,86	0,00±0,00	1,83±1,83	0,00±0,00	20,18±6,02	16,51±5,46	14,68±5,15
В т.ч.												
- мужчины	137,61±14,76	0,00±0,00	77,06±11,42	0,00±0,00	7,34±3,66	18,35±5,75	0,00±0,00	1,83±1,83	0,00±0,00	11,01±4,47	3,67±2,59	12,84±4,82
- женщины	82,57±11,79	9,17±4,08	27,52±7,00	0,00±0,00	0,00±0,00	16,51±5,46	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	9,17±4,08	12,84±4,82	1,83±1,83
ИТР - в целом по цехам	104,59±13,11	7,34±3,66	49,54±9,29	0,00±0,00	3,67±2,59	16,51±5,46	0,00±0,00	1,83±1,83	0,00±0,00	5,50±3,17	3,67±2,59	3,67±2,59
В т.ч.												
- мужчины	45,87±8,96	0,00±0,00	22,02±6,29	0,00±0,00	1,83±1,83	11,01±4,47	0,00±0,00	1,83±1,83	0,00±0,00	0,00±0,00	1,83±1,83	1,83±1,83
- женщины	58,71±10,07	7,34±3,66	27,52±7,00	0,00±0,00	1,83±1,83	5,50±3,17	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	5,50±3,17	1,83±1,83	1,83±1,83
РВП - мужчины	31,19±7,45	0,00±0,00	20,18±6,02	0,00±0,00	1,83±1,83	1,83±1,83	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	5,50±3,17
РЗУ - женщины	23,85±6,54	3,67±2,59	11,01±4,47	0,00±0,00	0,00±0,00	3,67±2,59	1,83±1,83	0,00±0,00	0,00±0,00	1,83±1,83	0,00±0,00	1,83±1,83
Тула:- всего	585,05	0,7	10,2	33,1	33,5	202,1	11,7	49,1	27,7	51,5		
Тульская область:- всего	515,99	1,1	8,2	30,2	28,3	35,6	160,8	13,4	46,1	27,5	42,8	0,2
РФ - всего	564,73	2,4	9,2	29,0	22,9	34,6	158,2	24,5	37,9	30,4	52,9	

Проведенный анализ распространения нозологических форм заболеваемости работников ТЗ РТИ из расчета на 1000 человек позволил установить, что на первом месте находятся болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (Класс IV. E00-E90) – 328,44±20,12 случая на 1000 работающих, на 2-ом месте – болезни системы кровообращения (Класс IX. I00-I99) – 102,75±13,00‰. 3-е место занимают болезни мочеполовой системы (Класс XIV. N00-N99) – 64,22±10,5‰.

Сравнительный анализ показателя выявляемости нозологических форм болезней по классам заболеваний при проведении периодических медицинских осмотров работников производственных цехов (РОП, РПП и ИТР) контрольных групп сравнения (мужчин вспомогательных подразделений и женщин заводоуправления) позволил выяснить следующее.

Как видно из рис. 1, наиболее высокий показатель впервые выявленной заболеваемости по всем нозологическим формам болезней отмечается в группе РОП ($302,75 \pm 19,68\%$). В то же время в группах РПП и ИТР производственных цехов этот показатель был в 1,37 и 2,89 раза меньше чем в группе РОП – соответственно $220,18 \pm 17,75\%$ и $104,59 \pm 13,11\%$. Установлено, что между мужчинами и женщинами этих групп выявляемость всех первичных заболеваний имела определенные различия. Так, в группе РОП этот показатель составил у женщин $203,67 \pm 17,25\%$, что было в 2,05 раза больше чем у мужчин ($99,08 \pm 12,8\%$).

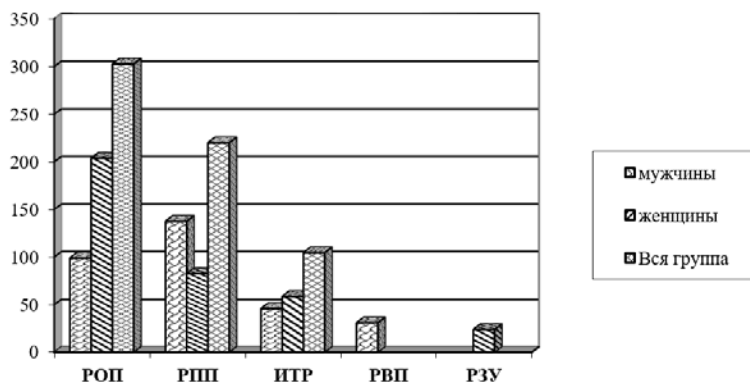


Рис. 1. Сравнительные показатели впервые выявленной заболеваемости у работников ТЗ РТИ в группах РОП, РПП, ИТР, вспомогательных подразделений (РВП) и заводоуправления (РЗУ), в %

Такая же тенденция наблюдается и в группе ИТР цехов – соответственно $58,71 \pm 10,07\%$ и $45,87 \pm 8,96\%$. В то же время в группе РПП выявляемость первичной заболеваемости в целом больше обнаруживалась среди мужчин, чем у женщин – в 1,67 раза, составив соответственно $137,61 \pm 14,76\%$ и $82,57 \pm 11,79\%$.

Оценка впервые выявленной заболеваемости по нозологическим формам болезней показала, что в группах РОП, РПП и ИТР производственных цехов чаще всего со значительным преимуществом обнаруживались болезни класса IV (1-е место) – соответственно $108,26 \pm 13,31\%$, $104,59 \pm 13,11\%$ и $49,54 \pm 9,29\%$ (рис. 2). Все они в подавляющем большинстве случаев были представлены такой нозологической формой как чистая гиперхолестеринемия (E78.0), что свидетельствует о возможном нарушении обмена липопротеидов у данных когорт работников производства резинотехнических изделий. Как видим, выявляемость чистой гиперхолестеринемии в группах РОП и РПП в целом оказалась практически на одном уровне с некоторыми различиями у мужчин и женщин. Это можно объяснить, по-видимому, тем, что все они осуществляли трудовую деятельность в условиях одних и тех же помещений с постоянным в течение смены влиянием на них практически идентичных негативных производственных факторов. По сравнению с РОП и РПП данный показатель у ИТР был в 2,18 и 2,11 раза меньше, составив $49,54 \pm 9,29\%$. Более всего различия оказались между женщинами групп РОП и ИТР – в 2,53 раза, составив соответственно $69,72 \pm 10,91\%$ и $27,52 \pm 7,0\%$.

Несколько иные показатели выявляемости первичной заболеваемости в целом и болезней класса E78.0 отмечены среди работников контрольных групп сравнения. Так, показатель впервые выявленной общей заболеваемости у мужчин из группы РВП завода был в 3,18 и 4,41 раза меньше ($p < 0,001$), чем среди мужчин из групп РОП и РПП, составив всего $31,19 \pm 7,45\%$. Первичная выявляемость в группе РВП такой нозологической формы болезни как E78.0 класса IV оказалась у них также значительно меньше (в 1,91 и 3,82 раза; $p > 0,05$ и $p < 0,001$), чем в группах РОП и ИТР, составив $20,18 \pm 6,02\%$. Еще более существенные различия впервые выявляемой заболеваемости отмечаются между женщинами производственных цехов и заводоуправления. Так, первичная общая заболеваемость у женщин – представительниц РОП, РПП и ИТР производственных цехов № 1, 2 и 4, составляющая соответственно $203,67 \pm 17,25\%$, $82,57 \pm 11,79\%$, $58,71 \pm 10,07\%$, регистрировалась в 8,54; 3,46 и 2,46 раза чаще ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,01$), чем у женщин – представительниц заводоуправления ($23,85 \pm 6,54\%$). Показатель впервые выявленных болезней IV класса у женщин заводоуправления ($11,01 \pm 4,47\%$) был также намного меньше, чем у женщин РОП, РПП и даже ИТР, осуществляющих свою трудовую деятельность в условиях производственных цехов – соответственно в 6,33; 2,5 и 2,5 раза ($p < 0,001$). В то же время следует отметить, что сравнение этого показателя у женщин

заводоуправления со статистическими данными по г. Туле свидетельствует о первичной выявляемости заболеваний по классу IV среди них практически на одном уровне (г. Тула – 10,2%).

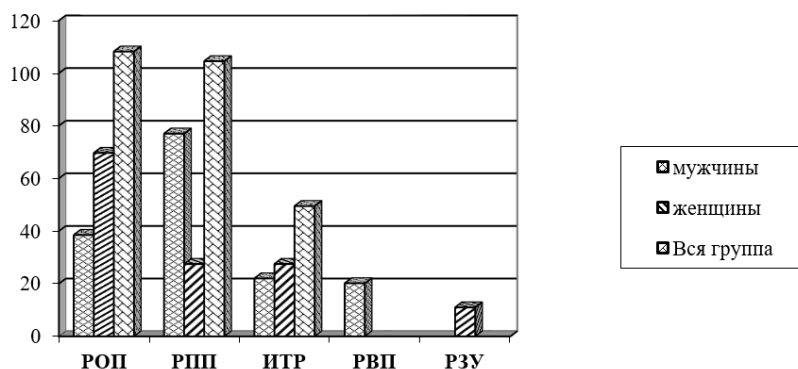


Рис. 2. Сравнительные показатели впервые выявленной заболеваемости по классу IV нозологической формы болезней E78.0 (чистая гиперхолестеринемия) у работников ТЗ РТИ в группах РОП, РПП, ИТР, вспомогательных подразделений (РВП) и заводоуправления (РЗУ), в %

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что среди производственных цехов более всего подвержены заболеваемости впервые выявленными хроническими соматическими болезнями работники цеха № 2 и в основном это женщины из числа группы рабочих основных профессий и мужчины-представители РПП.

В связи с этим можно предположить, что, по-видимому, на состояние здоровья работников предприятий по изготовлению РТИ, особенно рабочих основных профессий, работающих с вредными веществами и осуществляющих свою трудовую деятельность в неблагоприятных условиях, оказывают существенное влияние физические, химические, метеорологические и социально-экономические производственные факторы.

Таким образом, на основании полученных нами результатов и литературных данных можно сделать заключение о том, что для более детального обоснования реального неблагоприятного воздействия производственных факторов на состояние физиологического равновесия организма работников завода резинотехнических изделий в дальнейшем необходимо осуществить комплексное углубленное исследование с проведением сопоставления выявленных клинко-функциональных сдвигов с биологическим действием вредных химических веществ, присутствующих в рабочей зоне, а также с учетом комплекса микроклиматических, физических, статических, эмоциональных, моральных и социально-экономических факторов.

Выводы:

1. Показатели впервые выявляемой заболеваемости в изучаемых группах работников производственных цехов и контрольных группах имеют существенные различия. Негативные условия труда работников производственных цехов способствуют более высокому уровню возникновения и выявления первичной заболеваемости, с большей вероятностью которую следует отнести к производственно обусловленной. По сравнению с ними представители контрольных групп сравнения, особенно женщины заводоуправления – значительнее в меньшей степени подвергаются воздействию вредных и опасных веществ и иных негативных факторов.

2. В структуре впервые выявленных хронических соматических заболеваний в результате проведенных периодических медицинских осмотров работников завода – ведущие ранговые места занимают болезни эндокринной системы и обмена веществ (43,98% случаев; 328,44%), представленные в основном чистой гиперхолестеринемией, системы кровообращения (13,76%; 102,75%), мочеполовой (8,6%; 64,22%) и костно-мышечной (7,62%; 56,88%) систем. Наиболее высокий показатель впервые выявленной заболеваемости по всем нозологическим формам отмечается в группе рабочих основных профессий производственных цехов (302,75%).

Литература

1. Валеева Э.Т., Бакирова А.Б., Каримова Л.К. Профессиональные заболевания и интоксикации, развивающиеся у работников нефтехимических производств в современных условиях // Экология труда. 2010. №3. С. 19–23.

2. Валеева Э.Т., Каримова Л.К., Бакирова А.Б., Маврина Л.Н. Условия труда и особенности формирования профессиональных заболеваний у работников нефтехимических производств // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013. № 5. С. 23–26.
3. Гавриленко О.В., Макаревич А.И., Фролов В.К. Историческая и медико-демографическая характеристика общественного здоровья и здравоохранения тульской области // В сборнике: *Актуальные вопросы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. 2016. С. 74–76.
4. Гладких П.Г., Короткова А.С. Изучение влияния экологических факторов на смертность населения в тульской области и на территории РФ от новообразований // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 6. С. 71.
5. Гладких П.Г., Короткова А.С. К вопросу прогнозирования показателей смертности в Тульской области // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015. №3. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf> (дата обращения: 17.05.2015). DOI: 10.12737/13209.
6. Гладких П.Г., Короткова А.С. Прогнозирование показателей смертности населения РФ от злокачественных новообразований // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2015. Т.17, № 4. С. 26–31.
7. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. Регрессионный анализ в прогнозировании природно-очаговых инфекций // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015. №4. Публикация 1–8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5024.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/17086.
8. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014. №1. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5022.pdf> (дата обращения: 01.12.2014).
9. Захарова Е.А., Смольянинова О.Л., Старченкова Ю.Е. Влияние содержания химических факторов в атмосферном воздухе г.новомосковска на заболеваемость новообразованиями в сборнике: *актуальные проблемы и достижения в медицине // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. 2015. С. 103–106.
10. *Здоровье работающего населения России на 2004–2015 годы: обоснование концепции программы*. Режим доступа: (дата обращения: 24.12.2015).
11. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. Концепция осуществления государственной политики, направленной на сохранение здоровья работающего населения России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу // *Здоровье населения и среда обитания*. 2014. № 9.С. 4–8
12. Кирышин В.А., Моталова Т.В. Организация и проведение предварительных и периодических медицинских осмотров // *Гигиена труда. Учебное пособие*. 2009. № 2. С. 238–249.
13. Костенко Н.А. Условия труда и профессиональная заболеваемость как основа управления рисками для здоровья работников: дис. к. м. н. Москва: Медицина труда, 2015. 116 с.
14. Куракин Э.С. Многоуровневая система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями - современная альтернатива неизбежности внутрибольничных инфекций? // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010. № 1. С. 16–20.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тульской области в 2010 – 2014 годах: Государственные доклады. Тула: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Тульской области, 2011–2015.
16. Основные показатели состояния здоровья населения и деятельности органов и учреждений здравоохранения Тульской области в 2012–2015 гг.: Статистические сборники. Тула: Департамент здравоохранения Тульской области. ОБМС-МИАЦ, 2013–2016.
17. Современное состояние условий труда и профессиональная заболеваемость работников резиновой, резинотехнической и шинной промышленности / Степанов Е.Г., Галиуллина Э.Ф., Самсонов В.М. [и др.] // *Медицина труда и промышленная экология*. 2014. № 5. С. 7–12.
18. 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.
19. Юдина Т.В., Сааркоппель Л.М., Крючкова Е.Н. Интегральный подход к оценке состояния здоровья работников вредных производств // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016. № 2. С. 101–105.
20. Яцына И.В., Попова А.Ю., Сааркоппель Л.М., Серебряков П.В., Федина И.Н. Показатели профессиональной заболеваемости в Российской Федерации // *Медицина труда и промышленная экология*. 2015. № 10. С. 1–5.

References

1. Valeeva ET, Bakirova AB, Karimova LK. Professional'nye zabolevaniya i intoksikatsii, razvivayushchiesya u rabotnikov neftekhimicheskikh proizvodstv v sovremennykh usloviyakh [Occupational diseases and intoxication, developing under modern conditions in petrochemical production workers]. *Ekologiya truda*. 2010;3:19-23. Russian.
2. Valeeva ET, Karimova LK, Bakirova AB, Mavrina LN. Usloviya truda i osobennosti formirovaniya professional'nykh zabolevaniy u rabotnikov neftekhimicheskikh proizvodstv [Working conditions and peculiarities of occupational diseases among workers of petrochemical production]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2013;5:23-6. Russian.
3. Gavrilenko OV, Makarchev AI, Frolov VK. Istoricheskaya i mediko-demograficheskaya kharakteristika obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya tul'skoy oblasti [The historical and medico-demographic characteristics of public health and the health of the Tula region]. V sbornike: Aktual'nye voprosy meditsiny v sovremennykh usloviyakh. *Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2016;74-6. Russian.
4. Gladkikh PG, Korotkova AS. Izuchenie vliyaniya ekologicheskikh faktorov na smertnost' naseleniya v tul'skoy oblasti i na territorii RF ot novoobrazovaniy [The influence of environmental factors on mortality in the Tula region and the territory of the Russian Federation of tumors]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015;6:71. Russian.
5. Gladkikh PG, Korotkova AS. K voprosu prognozirovaniya pokazateley smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the question of predicting mortality in the Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 May 17];3 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf>. DOI: 10.12737/13209.
6. Gladkikh PG, Korotkova AS. Prognozirovanie pokazateley smertnosti naseleniya rf ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Predicting mortality rates from malignant neoplasms of the Russian Federation]. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v 21veke*. 2015;17(4):26-31. Russian.
7. Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. Regressionnyy analiz v prognozirovanii priirodno- ochagovykh infektsiy [Regression analysis in forecasting of natural focal infections]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5024.pdf>. DOI: 10.12737/17086.
8. Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. O neyrosetevom modelirovanii i prognozirovanii epizootiy tulyaremii na territorii Tul'skoy oblasti [On the neural network modeling and forecasting epizootic of tularemia in Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Dec 01];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5022.pdf>.
9. Zakharova EA, Smol'yaninova OL, Starchenkova YE. Vliyanie sodержaniya khimicheskikh faktorov v atmosfere vozdukh g.novomoskovska na zabolevaemost' novoobrazovaniyami v sbornike: aktual'nye problemy i dostizheniya v meditsine [Influence of chemical factors in the air Novomoskovsk, on the incidence of tumors in the collection: current problems and achievements in medicine]. *Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2015;103-6. Russian.
10. Zdorov'e rabotayushchego naseleniya Rossii na 2004–2015 gody: obosnovanie kontseptsii programmy [Health of Russia's working population for 2004-2015: study of the concept of programs.]. *Rezhim dostupa: (data obrashcheniya: 24.12.2015)*. Russian.
11. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV. Kontseptsiya osushchestvleniya gosudarstvennoy politiki, napravlennoy na sokhranenie zdorov'ya rabotayushchego naseleniya Rossii na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu [The concept of the state policy aimed at preserving the health of the working population of Russia for the period up to 2020 and beyond]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2014;9:4-8 Russian.
12. Kiryushin VA, Motalova TV. Organizatsiya i provedenie predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov [Organization and carrying out preliminary and periodic medical examinations]. *Gigiena truda. Uchebnoe posobie*. 2009;2:238-49. Russian.
13. Kostenko NA. Usloviya truda i professional'naya zabolevaemost' kak osnova upravleniya riskami dlya zdorov'ya rabotnikov [Working conditions and occupational morbidity as a basis for risk management for workers' health] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2015. Russian.
14. Kurakin ES. Mnogourovnevaya sistema epidemiologicheskogo nadzora za vntribol'nichnymi infektsiyami - sovremennaya al'ternativa neizbezhnosti vntribol'nichnykh infektsiy? [Multilevel system of epidemiological surveillance of hospital infections - a modern alternative to the inevitability of hospital infections?]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2010;1:16-20. Russian.
15. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Tul'skoy oblasti v 2010 – 2014 godakh: Gosudarstvennye doklady [On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in

the Tula region in 2010 - 2014: National reports]. Tula: Upravlenie Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka v Tul'skoy oblasti, 2011–2015. Russian.

16. Osnovnye pokazateli sostoyaniya zdorov'ya naseleniya i deyatelnosti organov i uchrezhdeniy zdavookhraneniya Tul'skoy oblasti v 2012-2015 gg. [The main indicators of the health status of the population and activity of health care institutions and the Tula region in 2012-2015 .: The statistical collections]: Statisticheskie sborniki. Tula: Departament zdavookhraneniya Tul'skoy oblasti. OBMS-MIATs; 2013-2016. Russian.

17. Stepanov EG, Galiullina EF, Samsonov VM, et al. Sovremennoe sostoyanie usloviy truda i professional'naya zaboлеваemost' rabotnikov rezinovoy, rezinotekhnicheskoy i shinnoy promyshlennosti [The current state of working conditions and occupational morbidity rubber, rubber and tire industry workers]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2014;5:7-12. Russian.

18. Khromushin VA, Chestnova TV, Kitanina KY, Khromushin OV. Sovershenstvovanie metodiki obshchennoy otsenki pokazateley zdavookhraneniya [Perfection of a technique of generalized health indicators to measure]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):139-40. Russian.

19. Yudina TV, Saarkoppel' LM, Kryuchkova EN. Integral'nyy podkhod k otsenke sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov vrednykh proizvodstv [The integrated approach to assessing the health of workers of hazardous industries]. Zdavookhranenie Rossiyskoy Federatsii. 2016;2:101-5. Russian.

20. Yatsyna IV, Popova AY, Saarkoppel' LM, Serebryakov PV, Fedina IN. Pokazateli professional'noy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii [Indicators of occupational diseases in the Russian Federation]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2015;10:1-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Шевелева Т.Е., Ломовцев А.Э. Исследование состояния здоровья населения, работающего на производстве резинотехнических изделий (по результатам периодических медицинских осмотров) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-1.pdf> (дата обращения: 10.10.2016). DOI: 10.12737/22055.

ОЦЕНКА И МИНИМИЗАЦИЯ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВОЗДУШНУЮ СРЕДУ РАБОЧИХ МЕСТ

Т.Е. ШЕВЕЛЕВА

*Управление Роспотребнадзора по Тульской области, ул. Оборонная, д. 114, Тула, 300007, Россия,
e-mail: T.E.Sheveleva@rambler.ru*

Аннотация. Представлены материалы изучения, анализа и оценки неканцерогенного риска для здоровья работников, связанного с воздействием на их организм вредных и опасных химических веществ, используемых в технологическом процессе производства резиновых технических изделий на Тульском заводе. Установлен суммарный индекс опасности (*HI*) по производственным цехам данного предприятия – от 7,41 до 13,48. Более высокий его показатель выявлен в цехе № 1, в котором осуществляется подготовка резиновых смесей (*HI*=13,48) и наименьший в цехе № 2, где изготавливаются формовые резинотехнические изделия (*HI*=7,41). Наибольшие коэффициенты опасности (*HQ*) химических веществ обнаружены в цехе № 1 по саже (*HQ*=5,29), дибутилбензолу (*HQ*=2,1) и тиураму (*HQ*=1,84). В цехе № 2 – по дибутилбензолу (*HQ*=2,46) и сероуглероду (*HQ*=2,88).

После проведения профилактических мероприятий произошло уменьшение загрязнения химическими веществами воздушной среды рабочих мест на производстве резинотехнических изделий. Проведенная оценка неканцерогенного риска, а также разработанные и внедренные в производство предложения способствовали улучшению условий труда работников в процессе производства резинотехнических изделий на Тульском заводе.

Ключевые слова: химические вещества, неканцерогенный риск, здоровье, работники завода, условия труда.

ASSESSMENT AND MINIMIZATION OF NON-CARCINOGENIC RISK FOR HEALTH WORKERS OF RUBBER GOODS ON CHEMICALS EXPOSURE POLLUTING OF WORKING SPACES

T.E. SHEVELEVA

*Rospotrebnadzor in the Tula region, Oboronnayast, 114, Tula, 300007, Russia,
e-mail: T.E.Sheveleva@rambler.ru*

Abstract. The article presents the materials for the study, analysis and evaluation of non-cancer risk to health of workers associated with the impact on their body of harmful and dangerous chemicals used in the process of production of rubber technical products at the Tula factory. It was found total hazard index (*HI*) for the production departments of the enterprise - from 7,41 to 13,48. It was revealed the higher rate *HI* in the shop floor № 1, in which the preparation of rubber mixtures (*HI*=13,48) is carried out. The smallest *HI* was in the shop № 2, where the molded rubber products are manufactured (*HI*=7,41). The greatest hazard ratios (*HQ*) of chemicals found in the shop № 1 to soot (*HQ*=5,29), dibutylbenzene (*HQ*=2,1) and thiuram (*HQ* = 1,84). The shop № 2 - for dibutylbenzene (*HQ*=2,46) and carbon disulfide (*HQ*=2,88). Reduction of pollution by chemicals of the air environment jobs in manufacturing rubber products has occurred after the preventive measures. The evaluation of non-cancer risk, as well as developed and implemented in manufacturing proposals improved the working conditions of workers in the production of rubber products in the Tula factory.

Key words: chemicals, non-cancer risks, health workers, working conditions.

Загрязнение воздушной среды производственных помещений промышленных предприятий наносит значительный ущерб здоровью работающего населения и является приоритетной проблемой во всем мире, в том числе и в России [3, 4].

Химический фактор считается одним из распространенных и опасных неблагоприятных факторов производственной среды. При этом наибольшая потенциальная опасность воздействия на работающих химических соединений, способных вызывать острые и хронические заболевания, имеет место на предприятиях химической промышленности. В производственных условиях может присутствовать широкий спектр химических веществ, загрязняющих воздушную среду рабочих мест. В связи с этим в заболеваемости лиц, работающих на таком производстве, значительное место могут занимать изменения обменных процессов, развивающиеся в связи с воздействием вредных для организма человека факторов [2, 9, 13].

Производство *резинотехнических изделий* (РТИ) является одним из ведущих в нефтехимической промышленности. На предприятиях по изготовлению РТИ выпускается разнообразная продукция, сопровождающаяся применением и выделением в окружающую воздушную среду вредных и опасных для здоровья работающих различных химических ингредиентов [7, 15]. Поэтому исследование данной проблемы в Тульском регионе на территории г. Тула является актуальным.

Целью исследования являлось изучение и гигиеническая оценка состояния воздушной среды на рабочих местах в производственных цехах предприятия в процессе изготовления резинотехнических изделий.

Материалы и методы исследования. Методология оценки риска позволяет рассмотреть возможное влияние всех контролируемых загрязняющих веществ на здоровье работающих, выявить вещества с наибольшим вредным влиянием и на основе полученных данных предложить оптимальные решения по улучшению состояния производственной среды [1, 12, 14, 16, 17].

В качестве объекта исследования выбран ЗАО «Тульский завод резиновых технических изделий» (ТЗ РТИ). Предметом исследования являлись совокупность лиц, работающих в производственных цехах, и воздушная среда их рабочей зоны, подвергающаяся загрязнению вредными химическими веществами.

Для изучения неканцерогенного риска для здоровья работников ТЗ РТИ проведен социально-гигиенический мониторинг загрязнения вредными химическими веществами воздушной среды рабочих мест в помещениях производственных цехов.

Оценка загрязнения воздушной среды в помещениях производственных цехов проведена с использованием методологии оценки риска для здоровья работающих. Для этого было проведено изучение показателей содержания в воздушной среде концентраций ряда химических веществ, в частности таких, как хлорэтен, дибутилбензол, акрилонитрил, формальдегид, эпоксиэтан, этенилбензол (стирол), тиурам, углерода пыль (сажа черная промышленная) [5, 10].

Отбор проб воздуха для определения концентраций химических веществ производился по ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны». Для анализа полученных показателей и результатов использованы нормативные документы, устанавливающие методы проведения измерений и оценок и регламентирующие предельно допустимые концентрации, а также нормативные значения измеряемого и оцениваемого фактора. Так, оценку химических факторов проводили на основании таких документов, как:

– Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Р 2.2.2006-05.

– Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки: Р 2.2.1766-03.

– Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду: Р 2.1.10.1920-04.

Разработка мероприятий по снижению концентраций вредных химических факторов проводилась на основании МР 2.2.9.001-09 и действующих в РФ нормативно-методических документов по охране труда и здоровья граждан.

В проведенном исследовании изучено содержание в воздушной среде рабочих мест производственных цехов ТЗ РТИ контролируемых загрязняющих химических веществ с определением их максимально разовых и среднесменных концентраций. На основании Руководства Р 2.1.10.1920-04 и ГН 2.2.5.1313-03 были проанализированы максимально разовые и среднесменные *предельно допустимые концентрации* (ПДК_{мр} и ПДК_{сс}) этих химических соединений, а также их фактические концентрации.

Кроме того, анализ показателей загрязнения воздуха производственных помещений проведен с использованием методологии оценки риска для здоровья работников. Характеристика риска развития неканцерогенных эффектов для отдельных химических веществ представлена на основе расчета коэффициента опасности (*HQ*) по формуле [1, 6, 11]:

$$HQ = AC / RfC,$$

где *AC* – средняя концентрация, мг/м³; *RfC* – референтная (безопасная) концентрация, мг/м³.

При этом использованы полученные данные по средним воздействующим концентрациям загрязняющих химических веществ в воздушной среде. Суммарный *индекс опасности (HI)* рассчитывался в зависимости от направленности воздействия химических веществ.

Полученные результаты оценивались согласно ГН 2.2.5.1313-03 «*Предельно допустимые концентрации* (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» и ГН 2.2.5.2308-07 «*Ориентировочно безопасные уровни воздействия* (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Среднесменные концентрации загрязняющих веществ рассчитывались по стандартной методике.

Результаты и их обсуждение. На основании полученных данных в проведенном исследовании нами изучены и проанализированы показатели неканцерогенного риска влияния негативных факторов производственной среды, в том числе связанных с поступлением токсичных загрязнителей в воздушную среду рабочей зоны, для здоровья работников, осуществляющих изготовление резинотехнических изде-

лий. В результате оценки неканцерогенного риска были получены значения индекса опасности (*HI*), представленные в табл. 1.

Таблица 1

Показатели неканцерогенного риска для здоровья работников производственных цехов ТЗ РТИ

ВЕЩЕСТВО	<i>RfC</i> , мг/м ³	Цех № 1		Цех № 2		Цех № 4		Поражаемый орган, система
		<i>AC</i> , мг/м ³	<i>HQ</i>	<i>AC</i> , мг/м ³	<i>HQ</i>	<i>AC</i> , мг/м ³	<i>HQ</i>	
Хлорэтен	1,0	1,51	1,51					Развитие. ЖКТ.
Дибутылбензол	0,5	1,05	2,1	1,23	2,46	2,14	4,28	Развитие. Почки. Печень, Гормон. сист.
Акрилонитрил	0,5	0,47	0,94	0,7	1,4	0,86	1,72	ЦНС Развитие.
Формальдегид	0,5	0,1	0,2			0,64	1,28	Органы дыхания, глаза, иммунная система
Сероуглерод	3,0	2,09	0,7	8,64	2,88	0,42	0,14	Репродуктивная функция. ЦНС. Развитие. Кровь.
Эпоксизтан	1,0	1,4	1,4	0,43	0,43	2,8	2,8	Почки. Печень.
Этилацетат	50,0					21,58	0,43	Органы дыхания. Системные. ЦНС.
Этенилбензол (стирол)	10,0			2,36	0,24	9,25	0,92	Органы дыхания. Систем- ные. ЦНС. Глаза.
Тиурам	0,5	0,92	1,84					Органы дыхания. ЖКТ. Онкозаболевания. Кожа.
Углерода пыль: сажа черная промышленная	4,0	21,18	5,29					Органы дыхания. Систем- ные поражения. Зубы
Суммарный индекс опасности (<i>HI</i>)			13,28		7,41		11,57	

Примечание: *AC* – средняя концентрация; *RfC* – референтная (безопасная) концентрация;
HQ – коэффициент опасности

Установлено, что наибольший вклад в суммарную величину *HI* вносят в цехе № 1 в основном углеродная пыль, представляющая сажу черную промышленную (21,18 мг/м³ при среднесменной предельно допустимой концентрации – ПДКсс, равной 4,0 мг/м³), и в меньшей степени дибутилбензол, тиурам и хлорэтен; в цехе № 2 – сероуглерод (8,64 мг/м³ при ПДКсс, равной 3,0 мг/м³) и дибутилбензол (1,23 мг/м³ при ПДКсс, равной 0,5 мг/м³); в цехе № 4 – дибутилбензол (2,14 мг/м³), эпоксиэтан (2,8 мг/м³ при ПДКсс, равной 1,0 мг/м³), акрилонитрил (0,86 мг/м³ при ПДКсс, равной 0,5 мг/м³) и формальдегид (0,64 мг/м³ при ПДКмр, равной 0,5 мг/м³).

При этом выяснено, что коэффициент опасности превышен по саже более чем в 5 раз (*HQ*=5,29), по дибутилбензолу – от 2 до 4 раз (*HQ* в цехах № 1, 2 и 4 соответственно 2,1; 2,46 и 4,28), в цехе № 2 по сероуглероду и в цехе № 4 по эпоксиэтано – около 3-х раз (*HQ* соответственно равен 2,88 и 2,8).

Несмотря на то, что некоторые химические ингредиенты не превышали коэффициента опасности, их рассматривали в сумме, так как все вещества раздражающего и ряда иного действия имеют аддитивный и даже синергетический эффект в суммарном эквиваленте. В условиях комбинированного воздействия наибольшую токсикологическую нагрузку испытывают, как правило, органы дыхания и зрения.

Важнейшей особенностью исследуемого производства является большой комплекс вредных химических веществ, применяемых и получаемых в технологическом процессе изготовления РТИ. Тесная взаимосвязанность между собой отдельных его операций приводит к тому, что на абсолютном большинстве рабочих мест в тех или иных концентрациях практически постоянно и одновременно присутствуют различные токсические вещества, которые обладают как сходным, так и различным действием на организм.

В связи с этим возможно поступление в воздушную среду рабочей зоны химических веществ 2 класса опасности таких, как: оксиды этилена, пропилен, бензол, нитрил акриловой кислоты, дивинил, сероуглерод, дибутилфталат, стирол, а также бензапирена, относящегося к 1 классу опасности.

Как известно, отсутствие общеобменной приточно-вытяжной системы вентиляции при наличии выделения вредных веществ второго класса опасности является нарушением ст. 11 и ст. 24 ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» № 52-ФЗ от 30.03.1999 г., а также п. 5.2 СП 2.2.2.1327-03 «Гигиенические требования к организации технологических процессов, производствен-

ному оборудованию и рабочему инструменту», п. 1.5, п. 6.1, п. 6.9, п. 6.10 СП 2.2.1.1312-03 «Гигиенические требования к проектированию вновь строящихся и реконструируемых промышленных предприятий».

Для устранения выявленных нарушений в производственных цехах, в том числе для снижения концентраций вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны, было рекомендовано:

- доработать программу производственного контроля за соблюдением требований санитарных норм и правил;
- оборудовать систему приточной механической вентиляции в цехах;
- оборудовать эффективные местные вытяжные системы вентиляции от прессов на участке вулканизации, на обдуве деталей после шерохования и ряда других рабочих мест.

С учетом результатов оценки неканцерогенного риска для здоровья работающих и предложенных нами профилактических мероприятий от Управления Роспотребнадзора по Тульской области в адрес администрации ЗАО «ТЗ РТИ» направлены соответствующие Предписания. После реализации этих предложений на заводе было проведено повторное изучение состояния ряда факторов производственной среды в цехе № 4, в котором осуществляется изготовление неформованных резинотехнических изделий. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительные показатели содержания химических веществ в воздушной среде на рабочих местах (р.м.) работников цеха № 4 до и после проведения профилактических мероприятий

Профессия	Химические вещества							
	Дибутилбензол				Акрилонитрил			
	ПДК _{мр} – 1,5 мг/м ³		ПДК _{сс} – 0,5 мг/м ³		ПДК _{мр} – 1,5 мг/м ³		ПДК _{сс} – 0,5 мг/м ³	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Рабочие основных профессий								
Машинист каландра (2 р.м.):	3,6	0,58<в 6,21 раз	3,0	0,58<в 5,17 раз	1,3	0,76<в 1,71 раз	1,3	0,7<в 1,86 раз
Каландровщик (4 р.м.):	3,6	0,58<в 6,21 раз	3,0	0,58<в 5,17 раз	1,3	0,76<в 1,71 раз	1,3	0,76<в 1,71 раз
Машинист шприц-машины (11 р.м.):	2,9	1,2< в 2,42 раз	2,3	0,84<в 2,74 раз				
Резчик эластомеров и резины (4 р.м.):	3,6	0,22<в 16,36 раз	3,0	0,06< в 50,0 раз	1,3	0,36<в 3,61 раз		

Установлено, что в помещениях цеха № 4 улучшилось состояние условий труда по некоторым производственным факторам, в частности по загрязнению химическими веществами воздушной среды на ряде рабочих мест. Так, максимально разовые концентрации таких ингредиентов, как дибутилбензол и акрилонитрил уменьшились на рабочих местах машиниста каландра и каландровщика в 6,21 и 1,71 раза, а среднесменные концентрации этих химических веществ – в 5,17 и 1,71-1,86 раза соответственно. Наибольшие изменения произошли на рабочем месте резчика эластомеров и резины, где произошло уменьшение максимально разовой концентрации в 16,36 и 3,61 раза соответственно. При этом особенно значительное уменьшение среднесменной концентрации на этом рабочем месте произошло по дибутилбензолу – в 50,0 раз. Следует также отметить уменьшение максимально разовой и среднесменной концентраций дибутилбензола на рабочих местах машинистов шприц-машины – соответственно в 2,42 и 2,74 раза.

Таким образом, проведенная оценка неканцерогенного риска, а также разработанные нами и внедренные в производство предложения – способствовали улучшению условий труда работников в процессе производства РТИ на Тульском заводе.

Выводы:

1. Проведенный анализ свидетельствует о том, что на Тульском заводе резинотехнических изделий применяются в технологическом процессе и выделяются в воздух производственных помещений разнообразные по химическим свойствам и биологическому действию соединения. При производстве РТИ загрязняющими воздушную среду цехов данного предприятия считаются высокотоксичные, в том числе и канцерогенные, химические вещества, такие как формальдегид, хлорэтен, акрилонитрил, углерода дисульфид, дибутилбензол, эпоксиэтан, тиурам, сажи черные и ряд других.

2. Реализация на практике предложенных профилактических мероприятий способствовала улучшению условий труда, в том числе санитарно-гигиенического состояния рабочих мест со значительным уменьшением загрязнения вредными химическими веществами их воздушной среды в помещениях, где осуществляется производство неформованных резинотехнических изделий.

Литература

1. Аристархов А.Б., Козлова И.И., Кашатов Н.Г., Миняйло Л.А., Галиев А.Г. Использование методологии оценки риска при проведении социально-гигиенического мониторинга по атмосферному воздуху и связь здоровья населения с загрязнением атмосферы в г. Нижневартовске // Гигиена и санитария. 2015. № 2. С. 10–12.
2. Валеева О.В., Каримова Л.К. Особенности состояния здоровья работников химического производства // Здравоохранение Российской Федерации. 2015. № 5. С. 45–48.
3. Гавриленко О.В., Макарчев А.И., Фролов В.К. Историческая и медико-демографическая характеристика общественного здоровья и здравоохранения тульской области // В сборнике: Актуальные вопросы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2016. С. 74–76.
4. Гладких П.Г., Короткова А.С. Изучение влияния экологических факторов на смертность населения в тульской области и на территории РФ от новообразований // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 6. С. 71.
5. Гладких П.Г., Короткова А.С. К вопросу прогнозирования показателей смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf> (дата обращения: 17.05.2015). DOI: 10.12737/13209.
6. Гладких П.Г., Короткова А.С. Прогнозирование показателей смертности населения рф от злокачественных новообразований // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4. С. 26–31.
7. Другова О.Г., Рослый О.Ф., Устьянцев С.В. Оценка химического риска и его профилактика при производстве огнеупоров на органическом связующем // Гигиена и санитария. 2015. № 2. С. 57–60.
8. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5022.pdf> (дата обращения: 01.12.2014).
9. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. Регрессионный анализ в прогнозировании природно-очаговых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5024.pdf> (дата обращения: 30.11.2015). DOI: 10.12737/17086.
10. Захарова Е.А., Смольянинова О.Л., Старченкова Ю.Е. Влияние содержания химических факторов в атмосферном воздухе г. Новомосковска на заболеваемость новообразованиями в сборнике: актуальные проблемы и достижения в медицине // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. С. 103-106.
11. Кожевников С.Н., Денисов А.В., Новикова И.И., Ерофеев Ю.В. Использование многомерных методов статистического анализа для определения программ лечебно-профилактической помощи медицинским работникам в современных условиях // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №1. С.147–148.
12. Куракин Э.С. Многоуровневая система эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями - современная альтернатива неизбежности внутрибольничных инфекций? // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 1. С. 16–20.
13. Мещакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Сорокина Е.В. Динамика нарушений здоровья у работников современных химических производств // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2(84). Часть 2. С. 87–91.
14. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Профессиональный риск у работников современного производства эпихлоргидрина в динамике медицинского обследования // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3 (91). С. 100–105.
15. Могилёнок Л.А. Оценка здоровья работников химических производств // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 5. С. 43–46
16. Оценка риска нарушения здоровья работников промышленных предприятий / Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В. [и др.] // Медицина труда и пром. экология. 2016. № 5. С. 36–39.
17. 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.

References

1. Aristarkhov AB, Kozlova II, Kashatov NG, Minyaylo LA, Galiev AG. Ispol'zovanie metodologii otsenki riska pri provedenii sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa po atmosfernomu vozdukhу i svyaz' zdorov'ya naseleniya s zagryazneniem atmosfery v g. Nizhneartovske [The use of risk assessment methodology in conducting socio-hygienic monitoring on Air and link health of air pollution in the city of Nizhneartovsk]. *Gigiena i sanitariya*. 2015;2:10-2. Russian.
2. Valeeva OV, Karimova LK. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov khimicheskogo proizvodstva [Features of the health of the chemical industry workers]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2015;5:45-8. Russian.
3. Gavrilenko OV, Makarchev AI, Frolov VK. Istoricheskaya i mediko-demograficheskaya kharakteristika obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya tul'skoy oblasti [The historical and medico-demographic characteristics of public health and the health of the Tula region]. V sbornike: Aktual'nye voprosy meditsiny v sovremennykh usloviyakh. *Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2016;74-6. Russian.
4. Gladkikh PG, Korotkova AS. Izuchenie vliyaniya ekologicheskikh faktorov na smertnost' naseleniya v tul'skoy oblasti i na territorii RF ot novoobrazovaniy [The influence of environmental factors on mortality in the Tula region and the territory of the Russian Federation of tumors]. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2015;6:71. Russian.
5. Gladkikh PG, Korotkova AS. K voprosu prognozirovaniya pokazateley smertnosti v Tul'skoy oblasti [On the question of predicting mortality in the Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 May 17];3 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf>. DOI: 10.12737/13209.
6. Gladkikh PG, Korotkova AS. Prognozirovaniye pokazateley smertnosti naseleniya rf ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Predicting mortality rates from malignant neoplasms of the Russian Federation]. *Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke*. 2015;17(4):26-31. Russian.
7. Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. Regressionnyy analiz v prognozirovanii priirodno- ochagovykh infektsiy [Regression analysis in forecasting of natural focal infections]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 Nov 30];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5024.pdf>. DOI: 10.12737/17086.
8. Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. O neyrosetevom modelirovani i prognozirovanii epizootiy tulyaremii na territorii Tul'skoy oblasti [On the neural network modeling and forecasting epizootic of tularemia in Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Dec 01];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5022.pdf>.
9. Zakharova EA, Smol'yaninova OL, Starchenkova YE. Vliyanie sodержaniya khimicheskikh faktorov v atmosfernom vozdukhе g.novomoskovska na zbolevaemost' novoobrazovaniyami v sbornike: aktual'nye problemy i dostizheniya v meditsine [Influence of chemical factors in the air Novomoskovsk, on the incidence of tumors in the collection: current problems and achievements in medicine]. *Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2015;103-6. Russian.
10. Zdorov'e rabotayushchego naseleniya Rossii na 2004–2015 gody: obosnovaniye kontseptsii programmy [Health of Russia's working population for 2004-2015: study of the concept of programs.]. *Rezhim dostupa: (data obrashcheniya: 24.12.2015)*. Russian.
11. Kozhevnikov SN, Denisov AV, Novikova II, Erofeev YV. Ispol'zovanie mnogomernykh metodov statisticheskogo analiza dlya opredeleniya programm lecheno-profilakticheskoy pomoshchi meditsinskim rabotnikam v sovremennykh usloviyakh [Using multivariate statistical analysis methods to determine the programs of therapeutic and preventive care for health workers in modern conditions]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013;1:147-8. Russian.
12. Kurakin ES. Mnogourovnevaya sistema epidemiologicheskogo nadzora za vnutribol'nichnyimi infektsiyami - sovremennaya al'ternativa neizbezhnosti vnutribol'nichnykh infektsiy? [Multilevel system of epidemiological surveillance of hospital infections - a modern alternative to the inevitability of hospital infections?] *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2010;1:16-20. Russian.
13. Meshchakova NM, D'yakovich MP, Shayakhmetov SF, Sorokina EV. Dinamika narusheniy zdorov'ya u rabotnikov sovremennykh khimicheskikh proizvodstv [The dynamics of health disorders in workers of modern chemical production]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012;2(84):87-91. Russian.
14. Meshchakova NM, Shayakhmetov SF, D'yakovich MP. Professional'nyy risk u rabotnikov sovremenogo proizvodstva epikhlorgidrina v dinamike meditsinskogo obsledovaniya [Professional risk in workers of modern production of epichlorohydrin in the dynamics of the medical examination]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013;3(91):100-5. Russian.

15. Mogilenkova LA. Otsenka zdorov'ya rabotnikov khimicheskikh proizvodstv [Evaluation of chemical production workers' health]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010;5:43-6 Russian.

16. Oleshchenko AM, Zakharenkov VV, Surzhikov DV, et al. Otsenka riska narusheniya zdorov'ya rabotnikov promyshlennykh predpriyatii [Assessment of risk of ill health industry workers]. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2016;5:36-9. Russian.

17. Khromushin VA, Chestnova TV, Kitanina KY, Khromushin OV. Sovershenstvovanie metodiki obshchennoy otsenki pokazateley zdravookhraneniya [Perfection of a technique of generalized health indicators to measure]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):139-40. Russian.

Библиографическая ссылка:

Шевелева Т.Е. Оценка и минимизация неканцерогенного риска для здоровья работников производства резинотехнических изделий при воздействии химических веществ, загрязняющих воздушную среду рабочих мест // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-2.pdf> (дата обращения: 10.10.2016). DOI: 10.12737/22054.

ВЛИЯНИЕ ПОЛЛЮТАНТОВ В ВЫБРОСАХ ЧЕРЕПЕТСКОЙ ГРЭС НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ

А.Г. ХРУПАЧЁВ, А.А. ХАДАРЦЕВ, Л.В. КАШИНЦЕВА

Тульский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия

Аннотация. В работе проведен сравнительный, качественный и количественный анализ выбросов загрязняющих веществ, в частности пятиоксида ванадия, с ростом заболеваемости различных нозологических форм (заболеваний органов дыхания, глаз, новообразований) у взрослого и детского населения проживающего в зоне выбросов Черепетской ГРЭС. Получены достоверные статистические показатели, которые согласуются с увеличением выбросов Черепетской ГРЭС и их качественным составом. Показана значимость физико-химических превращений ксенобиотиков и определяющая роль ферментных систем (каталазы, пероксидазы) в развитии патологических изменений организма.

Ключевые слова: угольная теплоэнергетика, атмосферные выбросы, пятиокись ванадия, заболеваемость, ферментные системы.

EFFECTS OF POLLUTANT EMISSIONS IN THE CHEREPETSK HPS ON MORBIDITY OF POPULATION

A.G. KHRUPACHEV, A.A. KHADARTSEV, L.V. KASHINTSEVA

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

Abstract. In this paper, a comparative, qualitative and quantitative analysis of pollutant emissions, such as vanadium pentoxide, with the rising incidence of different nosological forms (respiratory and eye diseases, tumors) in adults and children living in the emission zone of the Cherepetsk HPS was carried out. The obtained reliable statistics are consistent with the increase of emissions in the Cherepetsk HPS and their qualitative composition. The importance of physical and chemical transformations of xenobiotics and the defining role of the enzyme systems (catalase, peroxidase) in the development of pathological changes in the body was revealed.

Key words: coal thermal power, air emissions, vanadium pentoxide, morbidity, enzyme systems.

Введение. Загрязнение атмосферного воздуха является серьезной экологической проблемой: согласно данным ВОЗ, в 2012 году каждая восьмая смерть в мире произошла в результате загрязнения атмосферного воздуха. Здоровье человека – является объективным показателем загрязнения окружающей среды, так как учитывает влияние всех, в том числе неидентифицированных загрязнителей, и их комплексное и комбинированное действие на организм человека. Весьма важно установление причинно-следственных связей в системе «здоровье человека – окружающая среда», так как оценка значимости загрязнения среды по показателям здоровья более объективна, чем сопоставление концентраций отдельных загрязнителей с гигиеническими нормами, т.к. интегрально учитывает влияние всех, в том числе неидентифицированных, загрязнителей, их комплексное и комбинированное действие на организм человека [6].

Цель работы – выполнить сравнительный, качественный и количественный анализ выбросов загрязняющих веществ с ростом заболеваемости различных нозологических форм у взрослого и детского населения проживающего в зоне выбросов.

Материалы и методы исследования. В 2010-2011 гг в г. Суворове Тульской областной был зафиксирован факт превышения выбросов загрязняющих веществ в районе Черепетской ГРЭС. *Государственная районная электростанция* (ГРЭС) – исторически сложившееся название электрической станции, производящей электроэнергию с использованием конденсационных турбин. Сейчас аббревиатура потеряла свой первоначальный смысл, как «районная станция» и более точное ее название – *конденсационная (тепловая) электростанция* (КЭС). На ней используется разных сортов уголь в пылевидном состоянии, а также мазут, газ и др. Эти станции большой мощности, работающие в объединенной энергетической системе совместно с другими крупными электрическими станциями. Черепетская ГРЭС, наряду с ОАО «Тулачермет», является самым крупным предприятием-загрязнителем Тульской области. На долю только Черепетской ГРЭС приходится 44% выбросов Тульского региона.

Администрация электростанции объясняет факт превышения выбросов следующим образом: электростанция во второй половине 2010 года и в течение всего 2011 г. стала получать, вдобавок к качественному кузнецкому углю низкокачественные донецкий и экибастузский угли [2]. Эти угли по показате-

лям зольности и содержанию серы в разы хуже кузнецкого. В табл. 1 приведены данные по зольности содержанию серы в составе углей Кузнецкого, Донецкого и Экибастузского бассейнов.

Таблица 1

Сравнение углей по содержанию серы и зольности [3]

Наименование месторождения	Зольность, %	Содержание серы, %
Кузнецкий каменноугольный бассейн	5-12	0,3-0,6
Донецкий каменноугольный бассейн	15-36	>1
Экибастузский каменноугольный бассейн	30-60	1,5-3,5

Зольность и содержание серы являются важнейшими показателями качества добываемых углей. Повышенное содержание серы и повышенная зольность в углях снижает их качество, ведет к значительному росту расхода топлива и, как следствие, к росту загрязнения окружающей среды токсичными оксидами.

Поставка топлива ухудшенного качества привела к увеличению количества основного сжигаемого угля с 1 504 656,52 тонн в 2010 году до 1 648 077,16 тонны в 2011 году [2]. Увеличение расхода угля в 2011 году привело к увеличению выбросов золы и серы в атмосферу на 37%, твердых частиц на 60% (табл. 2).

Таблица 2

Увеличение выбросов золы и серы в зависимости от увеличения расхода топлива на Черепецкой ГРЭС в 2010-2011 гг.

Наименование	2010 г	2011 г	Увеличение, %
Количество сжигаемого угля, т/год	1504000	1648000	10%
Количество сжигаемого мазута, т/год	38704	40254	4%
Выбросы диоксида серы, т/год	43741	60099	37%
Выбросы твердых частиц, т/год	21516	34361	60%

Проведен анализ статистических показателей, опубликованных Минздравом Тульской области.

Результаты и их обсуждение. После того, как электростанция во второй половине 2010 г. стала получать в качестве добавки к качественному кузнецкому углю – донецкий и экибастузский низкокачественные угли – заболеваемость органов дыхания у детей возросла с 920 случаев на 1000 в 2009 году до 1760 случаев в 2011 (рис. 1).

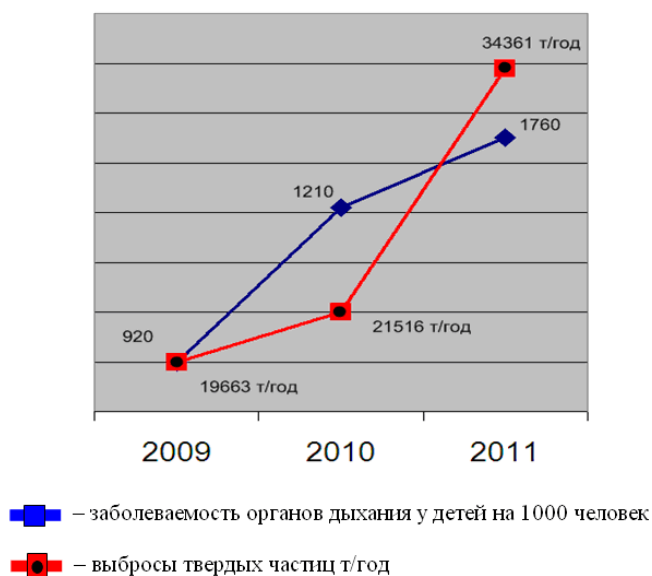


Рис. 1. Рост детской заболеваемости в зависимости от роста выбросов ГРЭС

На рис. 1 мы видим, что рост детской заболеваемости с 920 случаев до 1210 отмечается уже в 2010 году. Дальнейшее увеличение использования низкокачественных углей привело к интенсивному развитию негативных последствий. На рис. 2 мы видим увеличение роста новообразований, заболеваний органов дыхания, глаз и его придаточного аппарата у взрослого населения от 1,5 до 2,5 раз.



Рис. 2. Рост заболеваемости различных нозологических форм у взрослого населения г. Суворова Тульской области

Причиной этого является специфика технологии угольной теплоэнергетики. Для обеспечения процесса горения углей применяется непрерывная подача мазута. То есть мазут является поддерживающим топливом. При этом, чем ниже качество угля, тем больше расход мазута. На рис. 3 мы видим, что в 2011 г. количество мазута по сравнению с 2010 г. увеличилось на 10%, количество диоксида серы в выбросах возросло на 37%, количество выбросов твердых частиц увеличилось на 60%.

Основным веществом, входящим в состав мазутной золы является пятиокись ванадия V_2O_5 (43%). Примерный состав золы теплоэлектростанций от сжигания мазута приведена в табл. 3.

Рост количества мазута при сжигании угля в 2011 г. привел к выбросу в атмосферу дополнительно 13 тыс. тон твердых частиц и почти двух тонн *пятиокиси ванадия* V_2O_5 , входящего в состав мазутной золы. Поскольку V_2O_5 является мощным комплексообразователем, то наличие в дымовой трубе избыточного количества SO_2 (рис. 3) приводит к образованию мелкодисперсного аэрозоля – *сульфата ванадия*.

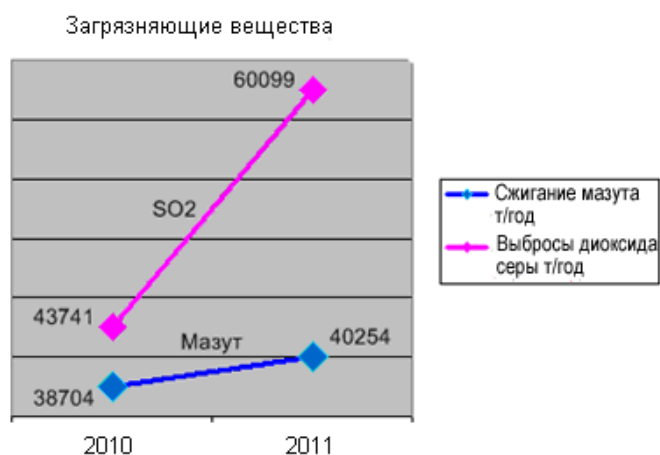
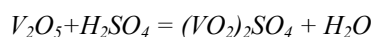


Рис. 3. Связь выбросов диоксида серы в выбросах Черепецкой ГРЭС с увеличением потребления мазута

Состав золы ТЭЦ от сжигания мазута (%) [1]

V_2O_5	Al_2O_3	SiO_2	Ni_2O_3	Fe_2O_3	MgO	MnO_2	PbO_2	Cr_2O_3	ZnO
43.0	10.0	10.0	9.0	7.0	2.0	1.0	0.5	0.5	0.5

Современные научные исследования показывают, что образующиеся в процессе гетерогенной (атмосферной) трансформации техногенные выбросы (в основном соединения ванадия) в силу своих малых размеров свободно проникают в различные системы и органы человека [4]. Там они в результате эндогенной (внутриклеточной) трансформации распадаются на отдельные ионы, каждый из которых начинает оказывать свое специфическое, вредное воздействие на организм.

Симптоматика интоксикации соединениями ванадия это – аллергические проявления: астматический бронхит, бронхиальная астма, кожные высыпания. При длительном воздействии низких концентраций ванадия может развиваться диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, хронический бронхит. Раздражающий эффект воздействия низких (2-3 мг/м³) концентраций ванадия в воздухе, часто вызывает катар верхних дыхательных путей, ринит, астматический бронхит, бронхиальную астму.

Важно воздействие V_2O_5 на ферментные системы, особенно на *пероксидазы*, катализирующие окисление с помощью перекиси водорода. Так, *лейкоцитарная пероксидаза*, продуцируемая белыми кровяными тельцами в легких при контакте их с кислородом, нейтрализует ксенобиотики. А *простагландинсинтетаза* активизирует образование простагландинов, веществ, выполняющих защитную функцию. Пятиокись ванадия снижает активность пероксидазы, в т.ч. лейкоцитарной, в 1,88 раза, что ведет к ингибированию ферментативных систем, торможению фосфорилирования и синтеза АТФ [5]. Поэтому увеличение содержания V_2O_5 в атмосферном воздухе, что ведет к снижению защитной функции, приводит к нарушению функции хрусталика глаза, и к злокачественным образованиям. Причем существует зависимость между величиной опухоли, скоростью ее роста и степенью уменьшения активности фермента *каталазы*.

Каталаза, обеспечивающая защиту от ксенобиотиков, представляет собой фермент, катализирующий реакцию разложения перекиси водорода на воду и молекулярный кислород: $2H_2O_2 = O_2 + 2H_2O$. Ее биологическая роль заключается в деградации перекиси водорода, образующейся в клетках и обеспечении эффективной защиты клеточных структур от перекиси водорода. Высокие дозы V_2O_5 приводят к снижению активности *каталазы*, из-за чего нарушается антиоксидантная защита организма. Аналогичные процессы происходят во всех клетках и тканях организма. Так, уменьшение активности *каталазы* в печени и почках приводит к злокачественным образованиям. Причем существует зависимость между величиной опухоли, скоростью ее роста и степенью уменьшения активности *каталазы* [5].

Таким образом, детоксикация, нейтрализация и выведение вредных веществ из организма осуществляются через биопревращения. Увеличение содержания V_2O_5 в атмосферном воздухе снижает активность пероксидазы и *каталазы*, играющих роль защитных функций. Это приводит к развитию поражения глаз, центральной нервной системы, верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, аллергических реакций, поражению гемоиммунной системы.

Полученные достоверные статистические показатели однонаправленного роста новообразований, заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания у различных групп населения коррелируют с увеличением выбросов Черепетской ГРЭС и их качественным составом.

Заключение. В работе проведен сравнительный, качественный и количественный анализ выбросов загрязняющих веществ, в частности пятиокиси ванадия, с ростом заболеваемости различными нозологическими форм (заболеваний органов дыхания, глаз, новообразований) у взрослого и детского населения проживающего в зоне выбросов Черепетской ГРЭС. Получены достоверные статистические показатели, которые согласуются с увеличением выбросов Черепетской ГРЭС и их качественным составом. Показана значимость физико-химических превращений ксенобиотиков и определяющая роль ферментных систем (каталазы, пероксидазы) в развитии патологических изменений организма.

Литература

1. Методические рекомендации по разработке проекта нормативов предельного размещения отходов для теплоэлектростанций, теплоэлектроцентралей, промышленных и отопительных котельных.
2. Пояснительная записка о выбросах загрязняющих веществ в атмосферный воздух стационарными источниками в 2010–2011 гг.
3. Состав и свойства золы и шлака ТЭС. Справочное пособие / Пантелеев В.Г., Ларина Э.А., Мелентьев В.А. [и др.] Л.: Энергоатомиздат, 1985. 288 с.
4. Супотницкий М.В. Нанообъекты как новая биологическая угроза. URL:

<http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat113.htm> (дата обращения 18.01.2016).

5. Самыкина Л.Н., Сказкина О.Я., Дроздова Н.И., Ибрагимов И.М. Изменение активности пероксидазы при воздействии экотоксикантов на организм лабораторных животных // Известия Самарского научного центра РАН. 2010. № 1. С. 1492–1496.

6. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Платонов В.В., Кашинцева Л.В., Ганюков С.П. Оценка риска здоровья населения при загрязнении атмосферного воздуха населенных мест техногенными выбросами и продуктами их трансформации // Экология промышленного производства. 2012. № 4. С. 37–42.

References

1. Metodicheskie rekomendatsii po razrabotke proekta normativov predel'nogo razmeshcheniya otkhodov dlya teploelektrostantsiy, teploelektrotsentral'ey, promyshlennykh i otopitel'nykh kotel'nykh [Guidelines on the drafting of regulations limiting the disposal of waste for thermal power plants, combined heat and power, industrial and heating boiler]. Russian.

2. Poyasnitel'naya zapiska o vybrosakh zagryaznyayushchikh veshchestv v atmosferynyy vozdukh stationarnymi istochnikami v 2010–2011 gg [Explanatory note on emissions of pollutants into the atmosphere from stationary sources in 2010–2011.]. Russian.

3. Panteleev VG, Larina EA, Melent'ev VA, et al. Sostav i svoystva zoly i shlaka TES. Spravochnoe posobie [The composition and properties of the ash and slag TPP. A Reference guide]. Leningrad: Energoatomizdat; 1985. Russian.

4. Supotnitskiy MV. Nanoob"ekty kak novaya biologicheskaya ugroza [Nanoobjects as a new biological threat]. Russian. Available from: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat113.htm>.

5. Samykina LN, Skazkina OY, Drozdova NI, Ibragimov IM. Izmenenie aktivnosti peroksidazy pri vozdeystvii ekotoksikantov na organizm laboratornykh zhivotnykh [Changing the peroxidase activity when exposed to toxins on the body of laboratory animals]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2010;1:1492-6. Russian.

6. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Platonov VV, Kashintseva LV, Ganyukov SP. Otsenka riska zdorov'ya naseleniya pri zagryaznenii atmosfernogo vozdukhа naselennykh mest tekhnogennymi vybrosami i produktami ikh transformatsii [Risk assessment of health by pollution of atmospheric air of populated areas and man-made emissions of the products of their transformation]. Ekologiya promyshlennogo proizvodstva. 2012;4:37-42. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хрупачёв А.Г., Хадарцев А.А., Кашинцева Л.В. Влияние поллютантов в выбросах черепетской грЭС на заболеваемость населения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-3.pdf> (дата обращения: 11.10.2016). DOI: 10.12737/22056.

УДК: 577.29+615.838.7

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ САНИТАРНО-ПОКАЗАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ
ESCHERICHIA COLI И *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* НА ОСНОВЕ ПЦР-ТЕСТ-СИСТЕМ
В СТРУКТУРЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ**

С.В. РОГАТЫХ*, И.А. КОФИАДИ**, С.В. МУРАДОВ*

* *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский геотехнологический центр Дальневосточного отделения Российской академии наук, Северо-восточное шоссе, 30, Петропавловск-Камчатский, 683002, Россия, e-mail: biolab@kscnet.ru*

** *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Каширское шоссе, 24/2, Москва, 115478, Россия, e-mail: biolab@kscnet.ru.*

Аннотация. Приводятся данные о разработке комплекса качественных тест-систем на основе полимеразной цепной реакции для установления качественного и количественного состава сообществ микроорганизмов. Целью исследования являлось создание ПЦР-тест-систем для детекции видоспецифичных фрагментов гена 16S рРНК санитарно-показательных микроорганизмов лечебной грязи месторождения озера Утиное (полуостров Камчатка). Проведена оценка эффективности нескольких методов очистки ДНК в отношении представителей санитарно-показательных микроорганизмов. Протестированы методики очистки ДНК, использующие различные комбинации химических (обработка *GuSCN* и *CTAB*) воздействий на клетки. Оценка эффективности проводилась с помощью ПЦР в реальном времени. Приводятся данные о качественном соотношении санитарно-показательных микроорганизмов *Escherichia coli* и *Clostridium perfringens* в исходной пробе лечебной грязи и в пробе, подвергнутой длительной экологической активации. В исходной лечебной грязи обнаружены бактерии *E. coli* и *C. perfringens*, в активированной лечебной грязи бактерии *C. perfringens* не обнаружены, бактерии *E. coli* – в незначительном количестве. Эти данные подтверждаются ранее проведенными микробиологическими исследованиями проб на содержание бактерий *E. coli* и *C. perfringens*. Разработанная модификация метода позволяет на уровне ДНК устанавливать минимальную загрязненность грязе-лечебного месторождения санитарно-показательными микроорганизмами.

Ключевые слова: лечебная грязь, бактериостатичность, полимеразная цепная реакция, антибактериальность.

**IDENTIFICATION OF SANITARY INDICATORS MICROORGANISMS *ESCHERICHIA COLI*
AND *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* BASED PCR-TEST SYSTEMS IN THE STRUCTURE
OF THERAPEUTIC MUD**

S.V. ROGATYKH*, I.A. KOFIADI**, S.V. MURADOV*

* *Scientific Research Geotechnological Center Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, Severo-Vostochnoe sh., 30, Petropavlovsk-Kamchatskiy, 683002, Russia, e-mail: biolab@kscnet.ru*

** *National Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency of Kashirskoe sh., 24/2, Moscow, 115478, Russia, e-mail: biolab@kscnet.ru*

Abstract. This article presents the data on the development of a set of high-quality test systems based on the polymerase chain reaction to determine the qualitative and quantitative composition of microbial communities. The research purpose was to develop PCR-test systems for the detection of species-specific 16S rRNA gene fragments sanitary indicator microorganisms therapeutic mud deposits Lake Utinoye (Kamchatka peninsula). Assessment the effectiveness of several methods of DNA purification for the representatives of sanitary indicator microorganisms was carried out. The authors tested the methods of DNA purification using various combinations of chemical (processing *GuSCN* and *CTAB*) effects on cells. Evaluation of efficacy was performed by real-time PCR. The data on the ratio of quality sanitary indicator microorganisms *Escherichia coli* and *Clostridium perfringens* in the original sample curative mud and the sample was subjected to long-term environmental activation. In the initial therapeutic mud it was found *E. coli* and *C. perfringens*, in activated therapeutic mud - *C. perfringens*, the *E. coli* – in small quantities. These findings are supported by previous microbiological testing of samples for the content of *E. coli* and *C. perfringens*. Developed modification of the method allows to set a minimum level of DNA contaminated with fields of the therapeutic mud of sanitary indicators microorganisms.

Key words: therapeutic mud, bacteria statics, polymerase chain reaction, antibacterials.

Использование гена 16S рРНК в качестве эволюционного маркера у бактерий послужило значительному развитию представлений в области экологии микроорганизмов [11]. Анализ данного гена, основанный на *полимеразной цепной реакции* (ПЦР), широко применяется при характеристике сообществ почвенных бактерий и архей, установлении их роли в формировании субстратов, а также определении особенностей их метаболизма и жизненного цикла [9]. Важным преимуществом метода ПЦР является возможность проведения молекулярного анализа напрямую из естественной среды обитания микроорганизмов, минуя этап культивирования.

Наиболее значимым прорывом в развитии технологии ПЦР с момента ее открытия в 1985 году принято считать разработку модификации метода, основанную на использовании флуоресцентных красителей в качестве маркера, отражающего накопление продуктов ПЦР. Данный подход открыл широкие возможности в области количественного анализа нуклеиновых кислот. В свою очередь исключительная чувствительность метода позволяет детектировать единичные копии молекул даже в сложных смесях нуклеиновых кислот, что делает его максимально приспособленным для решения поставленных в настоящем исследовании задач.

Целью работы являлось адаптация ПЦР-тест-систем для детекции видоспецифичных фрагментов гена 16S рРНК санитарно-показательных микроорганизмов лечебной грязи месторождения озера Утиное Камчатского края. В настоящее время лечебная грязь имеет большую ценность как признанное высокоэффективное природное лечебное средство. Практическое применение лечебной грязи определяет необходимость контроля всех составляющих параметров экологии столь сложного субстрата, зависящего от условий формирования [5].

В результате наблюдений за динамикой изменений санитарно-микробиологических показателей лечебной грязи озера Утиное [2] было установлено несоответствие нормативам содержания условно-патогенной (*Escherichia coli* и *Clostridium perfringens*) флоры (при отсутствии патогенных микроорганизмов в грязевых отложениях и покровных водах месторождения). Специфическая иловая микрофлора лечебной грязи отличается разнообразием и достаточной численностью, но очистительная способность лечебной грязи озера снижена в связи с техногенным влиянием эксплуатации Нижне-Паратунского геотермального месторождения. Разработанный ранее нами метод экологической активации лечебной грязи обеспечивает быстрое очищение от привнесенных санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов различных систематических групп [2, 3].

Озеро Утиное расположено в 1,5 км на север от пос. Паратунка Елизовского района Камчатского края, имеет неправильную форму с глубоко вдающимися в берега заливами. Пробы лечебной грязи отбирались с глубины отбора стерильной лопаткой в специальную упаковку из полимерного материала при отсутствии видимых источников загрязнения. Исследовались пробы грязевого раствора в исходной (озерной) грязи и активированной в аэробных и анаэробных условиях.

При обработке *GuSCN* осадок ресуспендировали в 500 мкл лизирующего буфера (5,25 М *GuSCN*, 50 мМ трис, pH 6,4, 20 мМ ЭДТА, 1,3%-ный тритон), инкубировали в течение 30 мин при 65°C [1]. При обработке СТАВ ресуспендировали 1 г субстрата в 500 мкл лизирующего буфера, содержащего 100 мМ *Tris-HCl*, 100 мМ *EDTA*, 1,5 М *NaCl*, 1% СТАВ. Тщательно гомогенизировали образец на вортексе. Затем термостатировали пробирку при 65°C в течение 5 мин. После этапа лизиса проводили очистку от ингибиторов с помощью стандартной методики фенол-хлороформной экстракции [7]. После преципитации ДНК растворяли в 50 мкл ТЕ-буфера (10 мМ трис-*HCl* pH 8,6, 1 мМ ЭДТА).

При проведении ПЦР использовали пару универсальных праймеров *upr2-d* (3'TGCATGGCYGTCGTCAGCTCGT5') и *upr3-r* (3'TGACGGGCGGTGTGTRCAAGG5'), позволяющих амплифицировать суммарную ДНК в пробе [4]. ПЦР проводили по следующей программе: 94°C – 10 с, 70°C – 20 с, 72°C – 10 с в течение 40 циклов, с измерением флуоресценции при 70°C.

В связи с вышесказанным, нами разработаны последовательности олигонуклеотидов (праймеров) для проведения качественного и количественного анализа санитарно-показательных микроорганизмов *E. coli* и *C. perfringens*. В общей сложности проанализировано 158 референтных последовательностей, в том числе 146 для *E. coli* и 12 для *C. perfringens*. С помощью программы *Oligo* 6.0 подобраны пары праймеров с учетом формирования вторичных структур и димеров. Выбранные пары праймеров, соответствующие гипервариабельным участкам V3 и V4 гена 16S рРНК, были проверены на специфичность относительно 5000 соответствующих последовательностей бактерий и архей. В соответствии с референтной последовательностью *E. coli* [10] координаты выбранных фрагментов определены 338-534 и 515-700 позициями нуклеотидной цепи соответственно.

Проверку работоспособности тест-систем осуществляли с использованием плазмид, содержащих специфическую вставку *E. coli* и *C. perfringens*. По результатам проверки получены данные, свидетельствующие о работоспособности разработанных тест-систем. Заключение о специфичности разработанных пар праймеров сделано на основании анализа последовательностей, содержащихся в базах *Gen Bank* и *Ribosomal Database Project (RDP)* [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank, 8].

Одним из основных ограничений при молекулярно-генетическом анализе сообществ почвенных микроорганизмов является наличие ингибиторов ПЦР в образцах. Так, например, недостаточная очистка от ингибиторов (гуминовых кислот или ионов железа, содержащихся в средах для выращивания ацидофильных микроорганизмов) оказывает влияние на эффективность работы *Taq*-полимеразы и приводит к искажению результатов количественной ПЦР. Кроме того, смешанные сообщества могут содержать микроорганизмы из различных таксономических групп, обладающих различной устойчивостью к воздействию лизирующих агентов. Так, например, из-за особенностей строения клеточной стенки, грамотрицательные клетки разрушаются легче, чем грамположительные, что приводит к изменению исходного соотношения различных типов нуклеиновых кислот и, как следствие, к некорректным результатам [6].

Таким образом, метод очистки ДНК должен отвечать двум условиям: эффективно удалять ингибиторы из препарата ДНК и обуславливать максимальную репрезентативность нуклеиновых кислот. Исходя из полученных ранее данных [4], к сравнению были выбраны два метода очистки ДНК, основанные на лизирующем действии *гуанидин изотиоцианата (GuSCN)* и *гексадецил триметиламмония бромида (СТАВ)*.

Анализ эффективности методов очистки ДНК проводили на образцах грязевого субстрата с озера Утиное методом ПЦР в реальном времени. Визуализацию накопления продукта реакции осуществляли с помощью интеркалирующего красителя *SYBR Green* (рис. 1).

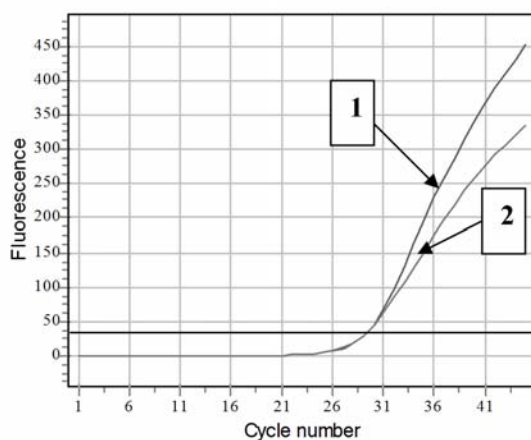


Рис. 1. Протокол ПЦР-анализа с результатами сравнения методов очистки ДНК: 1 – метод, основанный на лизирующей активности *GuSCN*, 2 – метод, основанный на лизирующей активности СТАВ

Оба подхода к очистке ДНК продемонстрировали сходную эффективность, однако предпочтение было отдано сравнительно более простому методу, основанному на лизирующем действии СТАВ.

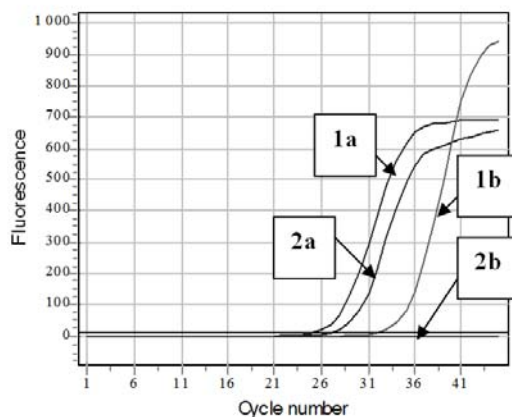


Рис. 2. Протокол ПЦР-анализа с результатами анализа проб № 1 и № 2 грязевого субстрата на наличие бактерий *E.coli* (a) и *C. perfringens* (b)

С помощью разработанной методики очистки ДНК был проведен ПЦР-анализ двух проб лечебной грязи: исходной (№ 1) и подвергавшейся длительной активации (№ 2). *pH* пробы № 1 слабокислый, *pH*

пробы № 2 выраженноокислый. Визуализацию накопления продукта реакции осуществляли с помощью интеркалирующего красителя *SYBR Green*. Результаты исследования приведены на рис. 2. В результате проведенных исследований в пробе № 1 (исходная лечебная грязь) обнаружены бактерии *E.coli* и *C. perfringens*, в пробе № 2 (активированная лечебная грязь) бактерии *C. perfringens* не обнаружены, бактерии *E.coli* – в незначительном количестве. Эти данные подтверждаются микробиологическими исследованиями проб на содержание бактерий *E.coli* и *C. perfringens* [3].

Нами разработана модификация метода с применением молекулярно-биологических подходов, позволяющая на уровне ДНК устанавливать минимальную загрязненность месторождения озера Утиное санитарно-показательными микроорганизмами. Акватория озера Утиное является месторождением лечебной грязи с высокими кондициями по физико-химическим параметрам, содержанию разнообразной и достаточной по численности микрофлоры лечебной грязи. Особая ценность этого месторождения заключается и в том, что это единственное разведанное месторождение лечебной грязи в Камчатском крае, на базе которого планируется создание курорта федерального значения «Паратунка» с целью обеспечения нарастающего спроса на восстановительное лечение, что является тенденцией развития современного российского здравоохранения. В дальнейшем планируется работа по созданию комплекса ПЦР-тест-систем для определения семейств лидирующих микроорганизмов, специфичных для лечебных грязей озера Утиное, в том числе: *Bacillaceae*, *Micrococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Nitrobacteriaceae*, *Clostridium*, *Chromathiaceae*, *Thiobacillaceae*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Hydrogenbacteriaceae*, *Siderocapsaceae*, *Hyphomicrobiales*, *Spirochaetaceae*, *Mycobacteriaceae*, *Actinomycetales*.

Литература

1. Данилевич В.Н., Гришин Е.В. Способ выделения геномной ДНК из клеток микроорганизмов. Патент РФ № 2177035. 2001.
2. Мурадов С.В. Экологическое решение проблем современного грязелечения. Петропавловск-Камчатский: КамГУ им. В. Беринга, 2007. 266 с.
3. Мурадов С.В. Микробиологические свойства и биомедицинское тестирование пелоидных препаратов из активированной лечебной грязи // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 4. С. 38–41.
4. Рогатых С.В., Докшукина А.А., Хайнасова Т.С., Мурадов С.В., Кофиади И.А. Использование технологии ПЦР в реальном времени для оценки эффективности методов выделения ДНК из культурацидофильных хемолитотрофных микроорганизмов // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. Т. 47, № 2. С. 226–230.
5. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Фридзон К.Я., Чуносков С.Н. Химический состав и биологическая активность сапропеля оз. Глубокое (Татарстан) // Вестник новых медицинских технологий. 2014. № 3. С. 199–204.
6. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Елисеев Д.Н., Швыкин А.Ю., Хрупачев А.Г. Метод предварительной оценки физиологической активности гуминовых и гумино-подобных веществ // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 3. С. 26–28.
7. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction // Anal. Biochem. 1987. V. 162, № 1. P. 156–159.
8. Cole J.R., Wang Q., Cardenas E., Fish J., Chai B., Farris R.J., Kulam-Syed-Mohideen A.S., McGarrell D.M., Marsh T., Garrity G.M., Tiedje J.M. The Ribosomal Database Project: improved alignments and new tools for rRNA analysis // Nucl. Acids Res. 2009. V. 37. P. 141–145.
9. Handelsman J., Rondon M.R., Brady S.F., Clardy J., Goodman R.M. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products // Chemistry & Biology. 1998. № 5. P. 245–249.
10. Pruesse E., Quast C., Knittel K., Fuchs B.M., Ludwig W., Peplies J., Glöckner F.O. SILVA: a comprehensive online resource for quality checked and aligned ribosomal RNA sequence data compatible with ARB // Nucleic Acids Research. 2007. №35(21). P. 7188–7196.
11. Woese C.R. Bacterial evolution // Microbiological Reviews. 1987. V. 51, № 2. P. 221–271.

References

1. Danilevich VN, Grishin EV, inventors. Sposob vydeleniya genomnoy DNK iz kletok mikroorganizmov [A method of isolating genomic DNA from bacterial cells]. Russian Federation patent RU № 2177035; 2001. Russian.
2. Muradov SV. Ekologicheskoe reshenie problem sovremennogo gryazelecheniya [Ecological solution to the problems of modern mud]. Petropavlovsk-Kamchatskiy: KamGU im. V. Beringa; 2007. Russian.

3. Muradov SV. Mikrobiologicheskie svoystva i biomeditsinskoe testirovanie peloidnykh preparatov iz aktivirovannoy lechebnoy gryazi [Microbiological properties and biomedical testing peloid preparations of an activated therapeutic mud]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):38-41. Russian.
4. Rogatykh SV, Dokshukina AA, Khaynasova TS, Muradov SV, Kofiadi IA. Ispol'zovanie tekhnologii PTsR v real'nom vremeni dlya otsenki effektivnosti metodov vydeleniya DNK iz kul'tur atsidofil'nykh khemolitotrofnyykh mikroorganizmov [The use of PCR technology in real time to assess the effectiveness of the methods of DNA extraction from cultures acidophilus microorganisms Chemolithotrophic]. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 2011;47(2):226-30. Russian.
5. Khadartsev AA, Platonov VV, Fridzon KY, Chunosov SN. Khimicheskiy sostav i biologicheskaya aktivnost' sapropelya oz. Glubokoe (Tatarstan) [The chemical composition and biological activity of sapropel lake. Deep (Tatarstan)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;3:199-204. Russian.
6. Khadartsev AA, Platonov VV, Eliseev DN, Shvykin AY, Khrupachev AG. Metod predvaritel'noy otsenki fiziologicheskoy aktivnosti guminovykh i gumino-podobnykh veshchestv [Preliminary evaluation method of physiological activity of humic and humic-like substances]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:26-8. Russian.
7. Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal. Biochem. 1987;162(1):156-9.
8. Cole JR, Wang Q, Cardenas E, Fish J, Chai B, Farris RJ, Kulam-Syed-Mohideen AS, McGarrell DM, Marsh T, Garrity GM, Tiedje JM. The Ribosomal Database Project: improved alignments and new tools for rRNA analysis. Nucl. Acids Res. 2009;37:141-5.
9. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF, Clardy J, Goodman RM. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. Chemistry & Biology. 1998;5:245-9.
10. Pruesse E, Quast C, Knittel K, Fuchs BM, Ludwig W, Peplies J, Glöckner FO. SILVA: a comprehensive online resource for quality checked and aligned ribosomal RNA sequence data compatible with ARB. Nucleic Acids Research. 2007;21:7188-96.
11. Woese C.R. Bacterial evolution. Microbiological Reviews. 1987;51(2):221-71.

Библиографическая ссылка:

Рогатых С.В., Кофиади И.А., Мурадов С.С. Идентификация санитарно-показательных микроорганизмов *Escherichia Coli* и *Clostridium Perfringens* на основе ПЦР-тест-систем в структуре лечебной грязи // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-4.pdf> (дата обращения: 23.11.2016).

УДК: 612.328.1

**ЦЕННОСТНО-СМЫСЛОВАЯ СФЕРА У ПОДРОСТКОВ
С ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМЫМ ПОВЕДЕНИЕМ**

В.Л. МАЛЫГИН*, Ю.А. МЕРКУРЬЕВА*, А.В. ПРОКОФЬЕВА**, В.Н. ПОРТНЯГИН**,
М.В. БАРЫШЕВСКАЯ**

**Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
ул. Делегатская, д.20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия*

***ГБОУ города Москвы «Школа с углубленным изучением английского языка № 1232»,
Кутузовский проспект, дом 28, Москва, 121165, Россия, e-mail: malyginvl@yandex.ru*

Аннотация. Целью исследования являлось изучение ценностно-смысловой сферы у подростков с Интернет-зависимым поведением. Материалы и методы: Шкала Интернет Зависимости Чен (CIAS) в адаптации В.Л. Малыгина, К.А. Феклисова; Тест «Смысложизненные ориентации» (в адаптации Д.А. Леонтьева); Методика «Ценностные ориентации» М. Рокича. Обследовано 190 учащихся общеобразовательных школ в возрасте от 15 до 17. Экспериментальную группу составили 21 человек (средний возраст – 16,5) с признаками Интернет-зависимого поведения. В контрольную группу включено 21 здоровых подростков, не обнаруживающих признаков зависимости. Результаты исследования: интернет-зависимые подростки не планируют свое будущее, а живут сегодняшним или вчерашним днем, при этом большей частью не удовлетворены своей жизнью как в настоящем, так и в прожитой части жизни. У интернет-зависимых подростков имеется явное противоречие между представлением о себе, как о сильной личности, которая способна добиться во всем абсолютного успеха и делегированием ответственности за свои достижения другим, покорностью судьбе, в которой может «магическим» образом повезти или не повезти, тем самым они демонстрируют известную склонность к магическому мышлению, столь характерному для ребенка. Также следует отметить противоречие между стремлением к счастливой семейной жизни и любви и сравнительно более низкую ценность друзей, что обуславливает недостаточное внимание к развитию социальных навыков и затрудняет создание и развитие гармоничных семейных отношений. Наличие высокой ценности любви и семейной жизни недостаточно обеспечено инструментальными ценностями, что препятствует их достижению в будущем и, вероятно, вновь приведет к разочарованию. Чем более выражены симптомы интернет-зависимости у подростков, тем ниже у них ощущение наполненности жизнью и удовлетворенность от ее протекания, чем больше погруженность в виртуальную реальность, тем меньше у подростков удовлетворенность от самореализации и достижения результатов.

Ключевые слова: Интернет-зависимое поведения у подростков, ценностные ориентации, жизненные цели.

**VALUE-SEMANTIC SPHERE OF ADOLESCENTS WITH INTERNET
ADDICTIVE BEHAVIOR**

V.L. MALYGIN*, Yu.A. MERKUR'eva*, A.V. PROKOFIEVA**, V.N. PORTNYAGIN**,
M.V. BARYSHEVSKAYA**

**Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD),
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russia*

***GBOU Moscow «School with intensive English classes №1232»,
Kutuzovsky Prospect, 28, Moscow, 121165, Russia, e-mail: malyginvl@yandex.ru*

Abstract. The aim of research is to reveal value characteristics and purposes in adolescents with Internet addictive behaviour. Materials and methods: Chen Internet Addiction Scale (CIAS) adapted by V.L. Malygin and K.A. Feklisov; Life-Purpose Orientations Test (LPO) adapted by D.A. Leontiev; M. Rokich Value Orientations Technique. The research covered 190 students of secondary schools aged from 15 to 17. The experimental group included 21 subjects (mean age is 16.5) with clear and stable pattern of Internet addictive behaviour. The control group included 21 healthy adolescents with a minimal risk of Internet addictive behaviour (mean age is 16). Research results: the obtained data show that Internet addictive adolescents are characterized by a hedonistic attitude related to the present day and, at the same time, are disappointed with their performance in previous period of life. There is an obvious contradiction between their representation of themselves as powerful persons who are able to achieve an absolute success in everything and delegating responsibilities for their achievements as well as for richness of their life to external factors. We should also mention the contradictions between the value of happy family life and love and a lower value of friends, as well as lack of instrumental values fit for realizing these

goals. Value orientations of adolescents with Internet addiction are characterized by declarativity and social desirability. The more severe are the symptoms of Internet addiction in adolescents, the less they feel that their life is full of events and the less they are satisfied with their life course and self-actualization.

Key words: Internet addictive behaviour, adolescents, value orientations, Life-Purpose.

Актуальность. Неконтролируемое использование компьютера, гаджетов и интернета нередко способствует возникновению различного рода техногенных зависимостей, в частности интернет-зависимости, что, в свою очередь, приводит к возникновению социальной дезадаптации [1-4]. Особое значение в формировании интернет-аддикций имеют индивидуально-психологические особенности, а также особенности воспитания и семейных отношений [8, 11-15]. Особенности семейного воспитания, отдельные характерологические черты, способность к социальному взаимодействию оказывают определенное влияние на формирование ценностно-смысловой сферы подростка. В свою очередь интернет-пространство, обладающее явными аддиктогенными свойствами, также сказывается на ценностно-смысловой сфере подростка.

С одной стороны, такие особенности, присущие подростковому периоду, как эмоциональная неустойчивость, незрелость личности, проблемы социальной адаптации, неизбежно будут подталкивать подростка к бегству в безопасное виртуальное пространство [10]. С другой стороны, использование Интернета будет значительно влиять на дальнейшее формирование ценностной сферы [6]. Изучение особенностей ценностных ориентаций интернет-зависимых подростков позволяет расширить представление о феномене Интернет-зависимости, выяснить особенности его формирования и, несомненно, будет полезным для разработки психокоррекционных программ интернет-зависимости.

Цель исследования: изучение особенностей ценностно-смысловой сферы у подростков с интернет-зависимым поведением.

Объект исследования: подростки с интернет-зависимым поведением.

Предметом исследования: ценностно-смысловая сфера подростков с интернет-зависимым поведением.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования были использованы следующие методики: Шкала Интернет Зависимости Чен (*CIAS*) в адаптации В.Л. Малыгина, К.А. Феклисова; Тест «Смысловые жизненные ориентации» (в адаптации Д. А. Леонтьева) (СЖО); Методика «Ценностные ориентации» М. Рокича.

Обследовано 190 учащихся 9-11 классов Средних Общеобразовательных школ г. Москвы в возрасте от 15 до 17 лет. Далее, по результатам «Шкалы интернет-зависимости Чен», анкетирования и клинической беседы, данная группа была поделена на две: 1 – экспериментальная, 2 – контрольная. В экспериментальную группу вошли 21 испытуемый (средний возраст 16,5 лет), с выраженным и устойчивым паттерном Интернет зависимого поведения. Большинство испытуемых увлекаются компьютерными играми, просмотрами фильмов, посещением различных информационных сайтов. Интернетом пользуются более 5 часов в день (среднее 7-8 часов). В контрольную группу вошел 21 испытуемый (средний возраст 16 лет) – условно здоровые подростки с минимальным риском возникновения Интернет зависимого поведения. Используют интернет менее 3 часов в день (среднее 1,5 часа).

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование выявило, что из всех обследованных подростков ($n=190$), 11,0% имеют признаки интернет-зависимости, 42,0% злоупотребляет интернетом, 47,0% признаков интернет-зависимости не обнаружили. Характеристика групп по данным теста Чен выявила следующее: в группе с выраженным и устойчивым паттерном Интернет зависимого поведения баллы по различным симптомам распределены следующим образом:

- Шкала компульсивных симптомов: 13,5 (стандартное 13,5)
- Шкала симптомов отмены: 15,3 (стандартное 17,5)
- Шкала толерантности: 12 (стандартное 11,667)
- Шкала внутриличностных проблем: 15,388 (стандартное 17,167)
- Шкала управления временем: 15,111 (стандартное 15,834)
- Ключевые симптомы интернет зависимости: 40,833 (стандартное 42,667)
- Проблемы, связанные с Интернет зависимостью: 30 (стандартное 33)
- Общий балл: от 65 и выше.

В контрольной группе испытуемые набрали от 30 до 37 баллов, что позволяет говорить о том, что у них наблюдается минимальный риск возникновения Интернет зависимого поведения.

Значения показателей по основным шкалам (оценка средних):

- Шкала компульсивных симптомов: 6,7 (стандартное 7,5)
- Шкала симптомов отмены: 7,0 (стандартное 7,875)
- Шкала толерантности: 5,6 (стандартное 6,5)
- Шкала внутриличностных проблем: 8,5 (стандартное 8,875)
- Шкала управления временем: 6,7 (стандартное 7,25)

- Ключевые симптомы интернет зависимости: 19,4 (стандартное 21,875)
- Проблемы связанные с Интернет зависимостью: 15,3 (стандартное 16,125)
- Общий балл: от 30 до 37 (стандартное от 27 до 42)

Анализ данных теста СЖО (в адаптации Д. А. Леонтьева) обнаружил, что показатели интернет-зависимых подростков по большинству шкал ниже среднестатистических баллов и достоверно ниже ($p < 0,05$, по критерию U Манна-Уитни) показателей испытуемых контрольной группы. Значимые различия получены по шкалам: «Процесс жизни», «Результативность жизни», «Локус контроля-Я», «Локус контроля-Жизнь». Высокие баллы по шкале «Процесс жизни» и низкие по 3 и 4 шкале характеризуют Интернет-зависимых подростков как гедонистов, они стараются получать как можно больше сиюминутных удовольствий, не загадывая на будущее и стараясь не обращать внимание на прошлое. Однако результаты по шкале «Результативность жизни» говорят нам о том, что для этих подростков оценка прошлого оказывается удручающей, они не считают прошлый период жизни осмысленным, результативным, не видят своей самореализации. Соотношение показателей шкал «Локус контроля-жизнь» и «Локус контроля-Я» говорит о том, что Интернет-зависимые подростки не уверены в собственных силах и возможности контролировать свою жизнь, но в то же время у них есть убеждение в том, что человек может полностью влиять на все события в своей жизни. Полученные данные позволяют говорить о том, что интернет-зависимые подростки характеризуются как люди, живущие сегодняшним или вчерашним днем, при этом у них наблюдаются признаки неудовлетворенности своей жизнью как в настоящем, так и в прожитой части жизни. Характерно наблюдаемое противоречие между представлением о себе, как о сильной личности, обладающей достаточной свободой выбора, чтобы построить свою жизнь в соответствии со своими целями и представлениями о ее смысле, уверенностью в том, что все действия обязательно приводят к стопроцентному успеху и, одновременно, отсутствием реальных планов в достижении целей и ответственности за свои действия (локус контроля «Я»), убежденностью в том, что жизнь человека неподвластна сознательному контролю, что свобода выбора иллюзорна и бессмысленно что-либо загадывать на будущее, все зависит от судьбы (локус контроля «Жизнь»). По методике «Ценностные ориентации» М. Рокича значимые различия выявлены по ценности любовь, которая важнее для Интернет-зависимых подростков.

Наиболее значимые терминальные ценности в группе ИЗ:

1. Счастливая семейная жизнь;
2. Наличие друзей;
3. Любовь;
4. Здоровье;
5. Развитие.

В контрольной группе:

1. Наличие друзей;
2. Здоровье;
3. Счастливая семейная жизнь;
4. Любовь;
5. Развитие.

Следует отметить явное противоречие между стремлением к счастливой семейной жизни и любви и сравнительно более низкую ценность друзей. Данное противоречие обуславливает недостаточное внимание к развитию социальных навыков, что в последующем затрудняет и создание, развитие гармоничных семейных отношений. В свою очередь высокая ценность семейных отношений может быть связана с их неудовлетворенностью собственной семьей, как было отмечено нами в более ранних работах [5]. Характерно, что при наличии высокой ценности любви и семейной жизни явно недостаточно инструментальных ценностей для их достижения – принижение значимости таких инструментальных ценностей, как честность и образованность

В целом, по отношению к ценностным ориентациям можно выдвинуть предположение, что данные результаты отражают общее представление испытуемых экспериментальной группы о социальных ценностях (воспитанность, жизнерадостность, ответственность, самоконтроль), носят декларативный характер и являются проявлением выраженной потребности в социальной желательности, т.к. в реальной жизни интернет-зависимые подростки обнаруживают отсутствие декларируемых ими свойств.

Результаты, полученные по методике *CIAS* в адаптации В.Л. Малыгина, К.А. Феклисова и результаты методики Тест СЖО (в адаптации Д. А. Леонтьева) были подвергнуты корреляционному анализу, в ходе которого были выявлены следующие корреляционные связи. Выявлены достоверно значимые ($p, 0,01$) корреляции интегрального показателя шкалы Чен с процессом (интересом) жизни ($r = -0,495$) и с результативностью жизни ($r = -0,465$). Между шкалой управления временем и шкалой Локус контроля-Жизнь ($r = -0,336, p < 0,05$). Все выявленные корреляционные связи являются отрицательными. Таким образом, чем более выражены симптомы интернет-зависимости, тем ниже наполненность жизнью и удовлетворенность от ее протекания, чем больше погруженность в виртуальную реальность, тем меньше

удовлетворенность от самореализации и достижения результатов. Затруднения контроля над управлением своим временем напрямую связано с контролем над своей жизнью. Корреляционный анализ результатов, полученных по методике *CIAS* в адаптации В.Л. Малыгина, К.А. Феклисова и методике «Ценностные ориентации» М. Рокича показал наличие следующей корреляционной связи. Выявлена корреляция между шкалой толерантности и ценностью активной деятельной жизни. Положительная корреляционная связь нарастания времени, проведенного в интернете и ценности активной жизни возможно отражает наличие у интернет-зависимых подростков подмены активной жизни в реальности активностью в виртуальной жизни. Характерно, что с ростом симптомов толерантности и, соответственно, увеличением времени, проводимого в сети, снижается значимость материальных ценностей ($r=-0,339$). В то же время такие симптомы интернет-зависимости, как конфликты с ближайшим окружением и затруднения контроля времени, положительно коррелируют ($r=0,358$ и $r=0,405$, соответственно) с ценностью дружеских отношений, что проявляет определенную противоречивость мотивов интернет-зависимого подростка между значимостью виртуального мира и наличием хороших друзей.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что интернет-зависимые подростки не планируют свое будущее, а живут сегодняшним или вчерашним днем, при этом большей частью не удовлетворены своей жизнью как в настоящем, так и в прожитой части жизни. У интернет-зависимых подростков имеется явное противоречие между представлением о себе, как о сильной личности, которая способна добиться во всем абсолютного успеха и делегированием ответственности за свои достижения другим, покорностью судьбе, в которой может «магическим» образом повезти или не повезти, тем самым они демонстрируют известную склонность к магическому мышлению, столь характерному для ребенка. Также следует отметить противоречие между стремлением к счастливой семейной жизни и любви и сравнительно более низкую ценность друзей, что обуславливает недостаточное внимание к развитию социальных навыков и затрудняет создание и развитие гармоничных семейных отношений. Наличие высокой ценности любви и семейной жизни недостаточно обеспечено инструментальными ценностями, что препятствует их достижению в будущем и, вероятно, вновь приведет к разочарованию. Чем более выражены симптомы интернет-зависимости у подростков, тем ниже у них ощущение наполненности жизнью и удовлетворенность от ее протекания, чем больше погруженность в виртуальную реальность, тем меньше у подростков удовлетворенность от самореализации и достижения результатов.

Литература

1. Астафьева О.Н., Колин К.К., Суконкин В.А. Формирование культурных ценностей общества в условиях развития информационных технологий. Культурное наследие в условиях информационного общества. Коллективная монография. Челябинск: ЧГАКИ, 2011. С. 76–90.
2. Видинеева О.В. Особенности ценностных ориентаций и условия их формирования в старшем школьном возрасте: дис. канд. психол. наук. М.: Московский открытый социологический университет, 2003. С. 186.
3. Войскунский А.Е. Феномен зависимости от Интернета. Гуманитарные исследования в Интернете / Под ред. Войскунского А.Е. М., 2000. С. 100–131.
4. Егоров А.Ю., Кузнецова Н., Петрова Е. Особенности личности подростков с интернет-зависимостью // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2005. Т. 5, № 2. С. 20–27
5. Малыгин В.Л., Искандирова А.С. Интернет-зависимое поведение у подростков. Клиника, диагностика, профилактика. Москва: Изд-во «Азбука образования», 2010. С. 136.
6. Мирошниченко А. В. Трансформации смысловой сферы успешных юношей с различным уровнем интернет-зависимости // Российский психологический журнал. 2010. Т 7, № 2. С. 54–58.
7. Стойлик А.Ю. Вариативность ценностных ориентаций современных старшеклассников: дис. ... канд. психол. наук. М.: Московский государственный психолого-педагогический университет, 2004. С. 175.
8. Хомерики Н.С. Индивидуально-психологические особенности подростков с интернет-зависимым поведением: автореферат дис.. канд. психол. наук. Санкт-Петербург, 2013.
9. Чудова И.В. Особенности образа «Я» «Жителя Интернета» // Психологический журнал. 2002. Т. 22, № 1. С. 113–117.
10. Kraut R., Patterson M., Lundmark V., Kiesler S., Mukopadhyay T., Scherlis W. Internet paradox: a social technology that reduces social involvement and psychological well-being? // *Am. Psychol.* 1998. V. 53. P. 1017–1031.
11. Allison S. E., von Wahlde L., Shockley T., Gabbard G.O. The development of the self in the era of the Internet and role-playing fantasy games // *The American Journal of Psychiatry.* 2006. Vol. 163, №3. P. 381–385.
12. Gender differences and related factors affecting online gaming addiction among Taiwanese adolescents / Ko C.H., Yen J.Y., Chen C.C. [et al.] // *Journal of Nervous and Mental Disease.* 2005. Vol.193. P. 273–277.

13. Parker J.D.A., Taylor R.N., Eastabrook J.M., Schell S.L., Wood L.M. Problem gambling in adolescence: relationships with internet misuse, gaming abuse and emotional intelligence // *Personality and Individual Differences*. 2008. №45. P. 174–180.

14. Caplan S. E., Williams D., Yee N. Problematic internet use and psychosocial well-being among MMO players // *Computers in Human Behavior*. 2009. Vol. 25, №6. P. 1312–1319.

15. Griffiths M.D. Internet and video-game addiction // *Adolescent addiction: Epidemiology, assessment and treatment*. 2008. P.231–267.

References

1. Astafeva ON, Kolin KK, Sukonkin VA. Formirovanie kul'turnykh tsennostey obshchestva v usloviyakh razvitiya informatsionnykh tekhnologiy [Formation of the cultural values of the society in terms of information technology]. *Kul'turnoe nasledie v usloviyakh informatsionnogo obshchestva. Kollektivnaya monografiya*. Chelyabinsk: ChGAKI; 2011. Russian.

2. Vidineeva OV. Osobennosti tsennostnykh orientatsiy i usloviya ikh formirovaniya v starshem shkol'nom vozraste [Features of valuable orientations and conditions of their formation in the senior school age] [dissertation]. Moscow (Moscow region): Moskovskiy otkrytyy sotsiologicheskii universitet; 2003. Russian.

3. Voyskunskiy AE. Fenomen zavisimosti ot Interneta. Gumanitarnye issledovaniya v Internetе [The phenomenon of dependence on the Internet. Humanities research on the Internet]. Pod red. Voyskunskogo AE. Moscow; 2000. Russian.

4. Egorov AY, Kuznetsova N, Petrova E. Osobennosti lichnosti podrostkov s internet-zavisimost'yu [Features of the personality of adolescents with internet addiction]. *Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov*. 2005;5(2):20-7. Russian.

5. Malygin VL, Iskandirova AS. Internet-zavisimoe povedenie u podrostkov [Internet-dependent behavior in adolescents]. *Klinika, diagnostika, profilaktika*. Moscow: Izd-vo «Azбуka obrazovaniya»; 2010. Russian.

6. Miroshnichenko AV. Transformatsii smyslovoy sfery uspekhnykh yunoshey s razlichnym urovnem internet-zavisimosti [Transformation semantic sphere of successful young men with different levels of Internet addiction]. *Rossiyskiy psikhologicheskii zhurnal*. 2010;7(2):54-8. Russian.

7. Stoylik AY. Variativnost' tsennostnykh orientatsiy sovremennykh starsheklassnikov [Variability of valuable orientations of modern high school students] [dissertation]. Moscow (Moscow region): Moskovskiy gosudarstvennyy psikhologo-pedagogicheskii universitet; 2004. Russian.

8. Khomeriki NS. Individual'no-psikhologicheskie osobennosti podrostkov s internet-zavisimym povedeniem [Individually-psychological features of teenagers with internet-dependent behavior] [dissertation]. Sankt-Peterburg (Sankt-Peterburg region); 2013. Russian.

9. Chudova IV. Osobennosti obraza «Ya» «Zhitelya Interneta» [It features the image of "I", "The inhabitants of the Internet"]. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2002;22(1):113-7. Russian.

10. Kraut R, Patterson M, Lundmark V, Kiesler S, Mukopadhyay T, Scherlis W. Internet paradox: a social technology that reduces social involvement and psychological well-being? *Am. Psychol*. 1998;53:1017-31.

11. Allison SE, von Wahlde L, Shockley T, Gabbard GO. The development of the self in the era of the Internet and role-playing fantasy games. *The American Journal of Psychiatry*. 2006;163(3):381-5.

12. Ko CH, Yen JY, Chen CC, et al. Gender differences and related factors affecting online gaming addiction among Taiwanese adolescents. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 2005;193:273-7.

13. Parker JDA, Taylor RN, Eastabrook JM, Schell SL, Wood LM. Problem gambling in adolescence: relationships with internet misuse, gaming abuse and emotional intelligence. *Personality and Individual Differences*. 2008;45:174-80.

14. Caplan SE, Williams D, Yee N. Problematic internet use and psychosocial well-being among MMO players. *Computers in Human Behavior*. 2009;25(6):1312-9.

15. Griffiths MD. Internet and video-game addiction. *Adolescent addiction: Epidemiology, assessment and treatment*. 2008:231-67.

Библиографическая ссылка:

Малыгин В.Л., Меркурьева Ю.А., Прокофьева А.В., Портнягин В.Н., Барышевская М.В. Ценностно-смысловая сфера у подростков с интернет-зависимым поведением // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. №4. Публикация 7-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-5.pdf> (дата обращения: 14.12.2016).

УДК: 616.839:616-092.19-053.5

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ОБУЧЕНИЯ И ПРОЖИВАНИЯ**

О.Б. ДАДАЕВА, В.М. ГАНУЗИН, Е.В. ШУБИНА, Е.В. ГОЛУБЯТНИКОВА

*ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
России, ул. Революционная, 5, г. Ярославль, 150000, Россия, e-mail: avva44@yandex.ru*

Аннотация. Статья посвящена актуальному вопросу педиатрии – оценке состояния вегетативной устойчивости подростков. Известно, что вегетативная дисфункция является основой формирования таких широко распространенных социально-значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, бронхиальная астма, патология желудочно-кишечного тракта, требующие коррекции вегетативного гомеостаза. Авторы представляют собственный опыт по изучению особенностей вегетативной устойчивости у 100 школьников в возрасте от 12 до 16 лет, обучающихся в общеобразовательной школе, и у 70 подростков того же возраста, проживающих и обучающихся в школе-интернате. Была проведена сравнительная оценка групповой характеристики вегетативной устойчивости у подростков, отличающихся по социальному статусу, условиям и образу жизни. При анализе особенностей вегетативной устойчивости школьников было установлено, что у подростков школы-интерната в два раза чаще регистрировались низкие показатели и в три раза реже – хорошие показатели уровня вегетативной устойчивости, по сравнению с учащимися общеобразовательной школы. Под влиянием терапии, направленной на коррекцию энергодифицитного состояния у подростков, в 7 раз увеличилось количество девушек и в 2,8 раза юношей с «хорошими» показателями вегетативной устойчивости.

Ключевые слова: вегетативная устойчивость, подростки, особенности обучения и проживания, L-карнитин.

**THE SPECIAL FEATURES OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM'S STABILITY
AMONG SCHOOLCHILDREN DEPENDING ON THE SOCIO-PEDAGOGICAL CONDITIONS
OF EDUCATION AND RESIDENCE**

O.B. DADAeva, V.M. GANUZIN, E.V. SHUBINA, E.V. GOLUBYATNIKOVA

*Yaroslavl State Medical University, Revolucionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia,
e-mail: avva44@yandex.ru*

Abstract. The article is devoted to the assessment of condition of vegetative nervous system's stability of adolescents. The authors represent their own experience on studying of special features of vegetative nervous system's stability at 100 schoolchildren aged from 12 till 16 years, which are studying at comprehensive school, and 70 teenagers who are living and studying at correctional boarding school. The authors conducted a comparative evaluation of group characteristics the vegetative nervous system's stability of adolescents differing in social status, conditions and way of life. Analysis of the characteristics of vegetative nervous system's stability students showed that adolescents of the boarding school twice as likely to have registered low rates and three times less good indicators of the level of vegetative resistance, in comparison with students of secondary school. Under the influence of therapy aimed at correcting energy deficient state in adolescents, a 7-fold increase in the number of girls and 2.8 times the young men with "good" indicators of vegetative nervous system's stability.

Key words: vegetative nervous system, teenagers, the features of the tuition and accommodation, L-carnitin.

В современных социально-экономических условиях количество подростков, имеющих отклонения в состоянии здоровья и нуждающихся в психолого-педагогической и медико-социальной помощи, постоянно растёт [1, 3, 8-10]. Вегетативная дисфункция является основой многих преневротических и психосоматических расстройств среди школьников. Распространенность данного состояния увеличивается с возрастом и в подростковой популяции достигает 65-72% [7]. Хорошо известно, что именно вегетативная дисфункция является основой формирования таких широко распространенных социально-значимых заболеваний, как артериальная гипертензия, бронхиальная астма, патология желудочно-кишечного тракта, которые требуют комплексной реабилитации, оптимизирующей, в том числе, и вегетативный гомеостаз [11, 13]. Распространённость и выраженность вегетативных дисфункций увеличивается в детских коллективах, где подростки живут и обучаются в отрыве от семьи и остро реагируют на условия проживания и их окружение, формируя невротические реакции и соматоформные нарушения.

Одной из важных клинических характеристик вегетативного статуса подростка является вегетативная устойчивость, под которой понимается способность организма достаточно стабильно и адекватно реагировать на различные воздействия внешней среды, в том числе и школьной [5, 14].

Диагностический инструмент определения вегетативной устойчивости у подростков ещё недостаточно используется в медицинской и педагогической практике. В доступной литературе данных по исследованию *вегетативной устойчивости* (ВУ) у подростков, проживающих в школе-интернате, нам найти не удалось. Однако, простота и информативность использования опросника М. Гавлиновой, утверждённого Европейским союзом школьной и университетской гигиены и медицины, адаптированного к российским условиям для определения вегетативной устойчивости [3] даёт основания для дальнейшего изучения этого клинического понятия в различных возрастных и социальных группах.

Особую актуальность ранней диагностики вегетативных нарушений имеет изучение ВУ у детей, попавших в трудную жизненную ситуацию и обучающихся в школе-интернате.

Цель исследования – изучение состояния вегетативной устойчивости у подростков в зависимости от условий их проживания и обучения, а также влияния на вегетативную устойчивость энерготропного препарата.

Материалы и методы исследования. Одномоментное исследование проводилось методом анкетного опроса с помощью опросника М. Гавлиновой. Выполнена оценка ВУ у 100 школьников (50 юношей и 50 девушек), обучающихся в общеобразовательной школе, и у 70 подростков (46 юношей и 24 девушки), проживающих и обучающихся в школе-интернате, в возрасте от 12 до 16 лет. При помощи данного опросника можно оценить уровень ВУ, которая характеризует устойчивость и лабильность системы терморегуляции, вестибулярного аппарата, особенности реакций на неприятные ощущения при стрессах и в трудных жизненных ситуациях (психолого-педагогических, социальных), выраженность тревожности и других особенностей вегетатики у подростков 12-16 лет. С помощью опросника определялся индивидуальный уровень вегетативной устойчивости подростка, который выражается в баллах и оценивается в соответствии с нормативными величинами. Показатели вегетативной устойчивости имеют возрастные и половые различия [2, 12]. Авторами предложена оценочная таблица, согласно которой вегетативная устойчивость имеет следующие градации: «хорошая», «нормальная» и «низкая» (табл. 1).

Таблица 1

Алгоритм оценки вегетативной устойчивости подростков 12-16 лет

Пол	Возраст	Градации показателя - вегетативная устойчивость (баллы)		
		Низкая	Нормальная	Хорошая
Юноши	12 лет	9-16	5-8	0-4
	13 лет	9-16	5-8	0-4
	14 лет	9-16	5-8	0-4
	15-16 лет	8-16	4-7	0-3
Девушки	12 лет	9-16	5-8	0-4
	13 лет	9-16	5-8	0-4
	14 лет	10-16	5-9	0-4
	15-16 лет	10-16	6-9	0-5

Подростки, проживающие и обучающиеся в школе-интернате, после клинического осмотра врачом-педиатром, получали курс энерготропной терапии в виде ежедневного приема L-карнитина в дозе 500 мг в сутки в течение одного месяца. Вегетативная устойчивость у данной группы подростков была оценена в динамике: до и после приема препарата.

Статистический анализ выполнен с использованием *StatSoft, Inc.* (2010). Характер распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Исходное сравнение групп по качественному признаку (характеристика вегетативной устойчивости: «хорошая», «нормальная», «низкая»), а также распределение показателя вегетативной устойчивости в группах до и после применения энерготропного препарата выполняли с помощью критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Была выполнена сравнительная оценка групповой характеристики ВУ у подростков, отличающихся по социальному статусу, условиям и образу жизни. При анализе особенностей ВУ школьников установлено, что у подростков школы-интерната в два раза чаще регистрировались «низкие» показатели и в три раза реже «хорошие» показатели уровня вегетативной устойчивости ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность показателей вегетативной устойчивости у подростков 12-16 лет в зависимости от типа образовательного учреждения

Тип образовательного учреждения	Распределение показателей вегетативной устойчивости среди подростков (%)		
	Хорошая	Нормальная	Низкая
Школа-интернат, (n=70)	10,0	62,8	27,2
Общеобразовательная школа (n=100)	32,0 <i>p=0,045</i>	56,0	12,0 <i>p=0,043</i>

Влияние половой принадлежности на показатели ВУ подростков представлены в табл. 3. Количество юношей и девушек с показателем ВУ «низкая», проживающих в школе-интернате, было больше, чем подростков, обучающихся в общеобразовательной школе и проживающих в домашних условиях. У подростков общеобразовательной школы достоверных гендерных различий ВУ не установлено. В школе-интернате у девушек достоверно реже, по сравнению с юношами, регистрировались показатели ВУ «хорошие» (5,2 и 11,2%, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей комфортности пребывания девушек в интернате. Высокий процент в интернате мальчиков с низкими показателями ВУ (29%) свидетельствует о высокой степени дизадаптации этой группы подростков. Социальные особенности этой группы мальчиков проявлялись девиантными формами поведения, наличием вредных привычек и акцентуацией личности на фоне биологических особенностей нервной системы.

Таблица 3

Показатели вегетативной устойчивости в зависимости от пола учащихся и типа образовательного учреждения

Пол	Тип образовательного учреждения	Распределение показателей вегетативной устойчивости среди подростков (%)								
		Хорошая			Нормальная			Низкая		
		Показатель %	P_1	P_2	Показатель %	P_1	P_2	Показатель %	P_1	P_2
Юноши	Общеобразовательная школа (n=50)	26,2	0,045	0,19	57,2	0,23	0,33	16,6	0,062	0,25
	Школа-интернат (n=46)	11,7		0,042			58,8			0,28
Девушки	Общеобразовательная школа (n=50)	30,4	0,04	0,23	59,0	0,19	0,25	10,6	0,048	0,30
	Школа-интернат (n=24)	5,2		0,042			73,7			0,26

Примечание: P_1 – показатель достоверности различий между подростками одного пола, обучающимися в общеобразовательной школе и школе-интернат; P_2 – показатель достоверности различий между девушками и юношами школы-интернат

Более низкие показатели ВУ у подростков, проживающих в интернате, по сравнению с подростками, проживающими в семье и обучающимися в общеобразовательной школе несомненно связаны с отягощенными ante- и постнатальными анамнезами жизни и развития у многих детей, наличием различных хронических заболеваний, особенностями социального статуса семей, из которых они вышли, а также особенностями жизни в закрытом детском учреждении, где они постоянно вынуждены отстаивать свое место и индивидуальность, как среди сверстников, так и среди взрослых.

Проведенные ранее исследования, показали наличие энергодифицитного состояния у детей с вегетативными дисфункциями [6]. В связи с этим для коррекции вегетативных дисфункций при снижении вегетативной устойчивости было предложено использование метаболитов, восполняющих потребности организма в энергетической субстанции. Также рядом исследований было установлено, что L-карнитин положительно влияет на состояние здоровья подростков, в том числе на стабилизацию функции вегетативной нервной системы [4, 6]. Наш опыт ежедневного применения энерготропного препарата L-карнитина в дозе 500 мг в сутки в течение одного месяца свидетельствует о позитивных изменениях вегетативной устойчивости подростков (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей вегетативной устойчивости у подростков, обучающихся в школе-интернате после курсового лечения препаратом L-карнитин

Показатели	Распределение показателей вегетативной устойчивости среди подростков (%), n=70		
	Исходные	После курса лечения	P
Хорошая	10,0	34,8	0,0008
Нормальная	62,8	44,9	0,032
Низкая	27,2	20,3	0,12

Достоверно увеличилось после проведенного курса L-карнитина количество подростков, как девушек, так и юношей с показателем ВУ «хорошая» (табл.4, табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателей вегетативной устойчивости у подростков разного пола, обучающихся в школе-интернате после курсового лечения препаратом L-карнитин

Показатели	Распределение показателей вегетативной устойчивости среди подростков (%)					
	Юноши, n=46			Девушки, n=24		
	До курса	После курса	P	До курса	После курса	P
Хорошая	11,7	33,3	0,026	5,2	37,5	0,033
Нормальная	58,8	46,7	0,078	73,7	41,7	0,19
Низкая	29,5	20,0	0,16	21,1	20,8	0,22

Выводы:

1. Определение вегетативной устойчивости у подростков с помощью методики М. Гавлиновой является высокоинформативным экспресс-методом и заслуживает более широкого внедрения в практику, в том числе для мониторинга эффективности различных медико-педагогических мероприятий.
2. Выявлены более низкие показатели ВУ у подростков, проживающих в интернате, по сравнению с подростками, проживающими в семье и обучающимися в общеобразовательной школе.
3. В школе-интернате у девушек достоверно реже, по сравнению с юношами, регистрировались показатели ВУ «хорошие», что свидетельствует о меньшей комфортности пребывания девушек в интернате.
4. Энерготропный препарат из группы L-карнитина в возрастной дозировке значительно положительно влияет на показатели вегетативной устойчивости у подростков.

Литература

1. Баранов А.А., Ильин А.Г. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в Российской Федерации. Пути решения проблемы // Вестник РАМН. 2011. №6. С. 12–18.
2. Баранов А.А. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. М., 2006. 608 с.
3. Ганузин В.М., Черная Н.Л. Школа без педагогического насилия – необходимое условие сохранения здоровья обучающихся // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. № 2. С. 38–40.
4. Гнетнева Е.С. Возможности коррекции нарушений адаптации у детей с помощью энерготропной терапии. Материалы 15 Конгресса «Человек и лекарство». М., 2008. С. 609.
5. Иванова И.В., Черная Н.Л., Синягина Е.И. Состояние здоровья и социально-психологические особенности учащихся школ разного типа // Российский педиатрический журнал. 2010. №2 С. 53–55.
6. Ключников С.О., Ильяшенко Д. А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q у подростков // Вопросы современной педиатрии. 2008. №4. С. 102–104.
7. Коровина Н.А. Вегетативная дистония у детей. Руководство для врачей. М., 2006. 67 с.
8. Куинджи Н.Н., Лапанова Е.Д., Григорьева Л.В. Гигиеническая оценка адаптации учащихся основной школы к образовательному процессу в условиях гендерной и традиционной организации обучения // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. №1. С. 22–27.
9. Кучма В.Р. Охрана здоровья детей и подростков в Национальной стратегии действий в интересах детей и подростков на 2012 – 2017 годы // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. №1. С. 4–9.

10. Маскова Г.С. Мониторинг реабилитационного потенциала в ходе диспансеризации детей с хронической патологией // Практическая медицина. Педиатрия. 2013. №6(75). С. 113–119.
11. Маскова Г.С. Функция эндотелия плечевой артерии у подростков с ожирением в зависимости от степени выраженности клинико-трофологических и метаболических нарушений // Кардиология. 2014. Т. 54, № 2. С. 31–36.
12. Самотолкина Н.Г., Молчанова С.С. Вегетативная устойчивость и социальная адаптированность как дополнительная информация в помощь профориентатору // Медицинские и психофизиологические аспекты профориентации школьников. 1991. С. 37–47.
13. Черная Н.Л. Роль и место ароматерапии (аэрофитотерапии) в оздоровлении детей и профилактике заболеваний в детских организованных коллективах // Вопросы практической педиатрии. 2012. Т. 7, № 5. С. 49–56.
14. Черная Н.Л. Сравнительная характеристика вегетативной устойчивости и социальной адаптированности подростков, обучающихся в сельских и городских школах // Детская больница. 2009. № 1. С. 33–37.

References

1. Baranov AA, Il'in AG. Osnovnye tendentsii dinamiki sostoyaniya zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federatsii [The basic tendencies of the dynamics of children's health in the Russian Federation]. Puti resheniya problem. Vestnik RAMN. 2011;6:12-8. Russian.
2. Baranov AA. Rukovodstvo po ambulatormo-poliklinicheskoy pediatrii [Guide outpatient pediatrics]. Moscow; 2006. Russian.
3. Ganuzin VM, Chernaya NL. Shkola bez pedagogicheskogo nasiliya – neobkhodimoe uslovie sokhraneniya zdorov'ya obuchayushchikhsya [School teacher without violence - a necessary condition for preserving the health of students]. Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2013;2:38-40. Russian.
4. Gnetneva ES. Vozmozhnosti korrektsii narusheniy adaptatsii u detey s pomoshch'yu energotropnoy terapii [Correction of adaptation disorders in children with the help of therapy energotropic]. Materialy 15 Kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moscow; 2008. Russian.
5. Ivanova IV, Chernaya NL, Sinyagina EI. Sostoyanie zdorov'ya i sotsial'no-psikhologicheskie osobennosti uchashchikhsya shkol raznogo tipa [The health and social-psychological characteristics of students of different types of schools]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2010;2:53-5. Russian.
6. Klyuchnikov SO, Il'yashenko DA, Klyuchnikov MS. Obosnovanie primeneniya L-karnitina i koenzima Q u podrostkov [Rationale for the use of L-carnitine and coenzyme I adolescents]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2008;4:102-4. Russian.
7. Korovina NA. Vegetativnaya distoniya u detey [Vegetative dystonia in children]. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2006. Russian.
8. Kuindzhi NN, Lapanova ED, Grigor'eva LV. Gigienicheskaya otsenka adaptatsii uchashchikhsya osnovnoy shkoly k obrazovatel'nomu protsessu v usloviyakh gendernoy i traditsionnoy organizatsii obucheniya [Hygienic evaluation of the adaptation of the basic school pupils to the educational process in terms of gender and the traditional organization of education]. Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2013;1:22-7. Russian.
9. Kuchma VR. Okhrana zdorov'ya detey i podrostkov v Natsional'noy strategii deystviy v interesakh detey i podrostkov na 2012-2017 gody [Protecting the health of children and adolescents in the National Action Strategy for Children and Adolescents for 2012-2017]. Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2013;1:4-9. Russian.
10. Maskova GS. Monitoring reabilitatsionnogo potentsiala v khode dispanserizatsii detey s khronicheskoy patologiyey [Monitoring the rehabilitation potential in the clinical examination of children with chronic pathology]. Prakticheskaya meditsina. Pediatriya. 2013;75:113-9. Russian.
11. Maskova GS. Funktsiya endoteliya plechevoy arterii u podrostkov s ozhireniem v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti kliniko-trofologicheskikh i metabolicheskikh narusheniy [brachial artery endothelial function in adolescents with obesity, depending on the severity of the clinical and metabolic disorders and trophological]. Kardiologiya. 2014;54(2):31-6. Russian.
12. Samotolkina NG, Molchanova SS. Vegetativnaya ustoychivost' i sotsial'naya adaptirovannost' kak dopolnitel'naya informatsiya v pomoshch' proforientatoru [Autonomic stability and social Adapt-vannost as additional information to help proforientatoru]. Meditsinskie i psikhofiziologicheskie aspekty proforientatsii shkol'nikov. 1991;37-47. Russian.
13. Chernaya NL. Rol' i mesto aromaterapii (aerofitoterapii) v ozdorovlenii detey i profilaktike zabolevaniy v detskikh organizovannykh kollektivakh [The role and place of aromatherapy (aerophytotherapy) in the rehabilitation of children and the prevention of disease in children organized groups]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2012;7(5):49-56. Russian.

14. Chernaya NL. Sravnitel'naya kharakteristika vegetativnoy ustoychivosti i sotsial'noy adaptirovannosti podrostkov, obuchayushchikhsya v sel'skikh i gorodskikh shkolakh [Comparative characteristics of autonomic stability and social adaptation of teenagers, students in rural and urban schools]. Detskaya bol'nitsa. 2009;1:33-7. Russian.

Библиографическая ссылка:

Дадаева О.Б., Ганузин В.М., Шубина Е.В., Голубятникова Е.В. Особенности вегетативной устойчивости у школьников в зависимости от социально-педагогических условий обучения и проживания // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-6.pdf> (дата обращения: 23.12.2016).

УДК: 615.8(075.8)

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОАДАПТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ
ИНГАЛЯЦИЙ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА**

А.В. РАЗУМОВСКИЙ*, А.К. МАРТУСЕВИЧ**, А.А. МАРТУСЕВИЧ***, С.П. ПЕРЕТЯГИН**,****,
А.В. ДМИТРОЧЕНКОВ*

*ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Минина, 10/1, Нижний Новгород, 603000, Россия

**ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,
ул. Верхне-Волжская наб, 18, Нижний Новгород, 603155, Россия

***ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского», пр. Гагарина, 23, Нижний Новгород, 603000, Россия

****Ассоциация Российских озонотерапевтов, ул. Панина, 9, Нижний Новгород, 603117, Россия

Аннотация. Цель работы - комплексная оценка модификации окислительного метаболизма и кристаллогенных свойств сыворотки крови крыс при ингаляциях синглетного кислорода. В исследование были включены 30 половозрелых крыс-самцов линии Вистар, разделенных на 2 равные по численности группы. У животных контрольной группы ($n=15$) проводили однократное получение образцов крови без выполнения других манипуляций. Крысы основной группы ($n=15$) получали 10-дневный курс ежедневных ингаляций газового потока, исходно содержащего СК (продолжительность процедуры – 10 мин.), после завершения которого у них получали образцы крови. Генерацию СК осуществляли с помощью аппарата «Airnergy Professional» (Германия) при мощности 100%. В плазме крови животных обеих групп методом Fe-индуцированной биохемилуминесценции на аппарате БХЛ-06 (Россия) определяли светосумму хемилуминесценции, трактуемую как показатель интенсивности перекисного окисления липидов, и $tg2\alpha$, указывающий на общую антиоксидантную активность. Кристаллогенные свойства плазмы крови изучали с помощью метода тезиокристаллоскопии. Оценку результата собственного кристаллогенеза проводили с использованием собственной системы параметров. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость, индекс структурности, степень деструкции фации и выраженность краевой зоны микропрепарата. Установлено, что проведение здоровым животным курса ингаляций синглетного кислорода способствует повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови и оптимизации ее кристаллогенных свойств, что положительно характеризует адаптивный потенциал данного воздействия.

Ключевые слова: синглетный кислород, биологические эффекты, кристаллизация, сыворотка крови, биокристалломика.

**EXPERIMENTAL ESTIMATION OF PROADAPTIVE EFFECTS OF SINGLET
OXYGEN INHALATIONS**

A.V. RAZUMOVSKY*, A.K. MARTUSEVICH**, A.A. MARTUSEVICH***, S.P. PERETYAGIN**,****,
A.V. DMITROCHENKOV*

*Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin st., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

**Privolzhsky Federal Medical Research Centre,

Upper Volga embankment, 18, Nizhny Novgorod, 603155, Russia

***National Research Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky,

Gagarin av., 23, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

****Association of Russian ozone therapists, Panin st., 9, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

Abstract. The purpose of work was an integrated assessment of modification of oxidative metabolism and crystallogenic properties of blood serum of rats with inhaled singlet oxygen. The study included 30 adult Wistar male rats, divided into 2 equal groups. In the control group ($n=15$) the authors conducted a single sampling of blood without performing other manipulations. Rats of the main group ($n=15$) received a 10-day course of daily inhalation of a gas stream source containing singlet oxygen (procedure duration – 10 min). Generation of singlet oxygen was carried out using the apparatus "Airnergy Professional" (Germany) at a power of 100%. In the blood plasma of animals of both groups the authors determined the chemo-iluminescence light sum, regarded as an indicator of the intensity of lipid peroxidation, and parameter $tg2\alpha$, indicating the total antioxidant activity, by the method of Fe-induced biochemo-iluminescence on the BKHL-06 device (Russia). Crystallogenic properties of blood plasma were studied using method of tesiocrystalloscopy. Evaluation of the result of this crystallo-

genesis was carried out using our system of parameters. The main visuametric parameters are crystallizability, structure index, facia destruction degree and the clarity of marginal zone of micropreparative. It was stated that in healthy animals the course of singlet oxygen inhalations leads to increasing of the antioxidant capacity of blood plasma and to optimize its crystallogenic properties, which positively characterizes the adaptive potential of this impact.

Key words: singlet oxygen, biological effects, crystallization, blood serum, biocrystallomics.

Синглетный кислород (СК) – особое возбужденное состояние молекулы кислорода, обладающее повышенными энергией и окислительным потенциалом, а также крайне малым временем существования в свободной форме [1-3, 7]. Генерация СК провоцирует образование в среде других *активных форм кислорода* (АФК), причем в высоких концентрациях СК данный процесс носит цитотоксический характер [1, 3, 7, 8, 11], тогда как действие малых доз АФК слабо изучено. В наших предшествующих исследованиях показано, что обработка образцов крови газовым потоком, содержащим СК, в условиях *in vitro* обеспечивает стимуляцию энергетического и окислительного метаболизма [3-5]. При этом влияние ингаляций СК на организм человека и животных раскрыто недостаточно полно. На этом основании целью работы служила комплексная оценка модификации окислительного метаболизма и кристаллогенных свойств сыворотки крови крыс при ингаляциях СК.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 30 половозрелых крыс-самцов линии Вистар, разделенных на 2 равные по численности группы. У животных контрольной группы ($n=15$) проводили лишь однократное получение образцов крови без выполнения других манипуляций. Крысы основной группы ($n=15$) получали 10-дневный курс ежедневных ингаляций газового потока, исходно содержащего СК (продолжительность процедуры – 10 мин.), после завершения которого у них получали образцы крови. Генерацию СК осуществляли с помощью аппарата «*Airnergy Professional*» (Германия) при мощности 100%.

В плазме крови животных обеих групп методом *Fe*-индуцированной биохемиллюминесценции на аппарате БХЛ-06 (Россия) определяли светосумму хемиллюминесценции, трактуемую как показатель интенсивности перекисного окисления липидов, и *tg2a*, указывающий на общую антиоксидантную активность.

Кристаллогенные свойства плазмы крови изучали с помощью метода тезиокристаллоскопии [3-5, 10]. Оценку результата собственного кристаллогенеза проводили с использованием собственной системы параметров. Основными визуаметрическими показателями, оцениваемыми в балльной шкале, служили кристаллизуемость (отражает количественную сторону кристаллизации – плотность кристаллических элементов в фации), индекс структурности (характеризует сложность структуропостроения), степень деструкции фации (представляет собой индикатор качественной стороны процесса – правильности образования структур) и выраженность краевой зоны микропрепарата.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете *Statistica 6.1 for Windows*. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли *H*-критерий Краскала-Уоллеса.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что проведение здоровым животным курса ингаляций СК способствует оптимизации как параметров окислительного метаболизма крови, так и ее физико-химическим свойств, оцениваемых по кристаллогенной активности. Так, ингаляции СК способствовали значимому увеличению антиоксидантной активности крови крыс на 23,1% по сравнению с животными контрольной группы ($p<0,05$; рис. 2). При этом уровень перекисного окисления липидов существенно не менялся (рис. 1). Таким образом, СК при ингаляционном применении обеспечивает стимуляцию антиоксидантного резерва крови здоровых животных, что способствует расширению адаптационных возможностей организма по отношению к стрессу различной этиологии [4-9].

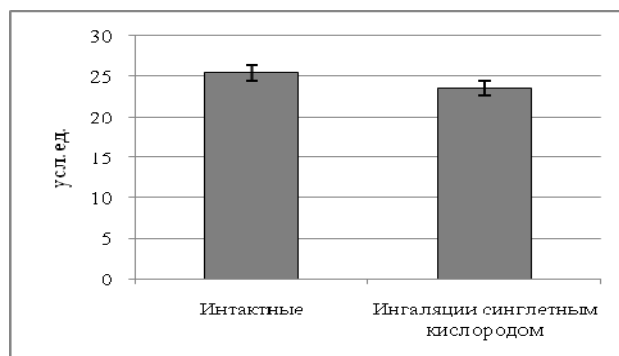


Рис. 1. Интенсивность перекисного окисления в плазме крови интактных и получавших ингаляции синглетным кислородом крыс (* – статистическая значимость различий $p<0,05$)

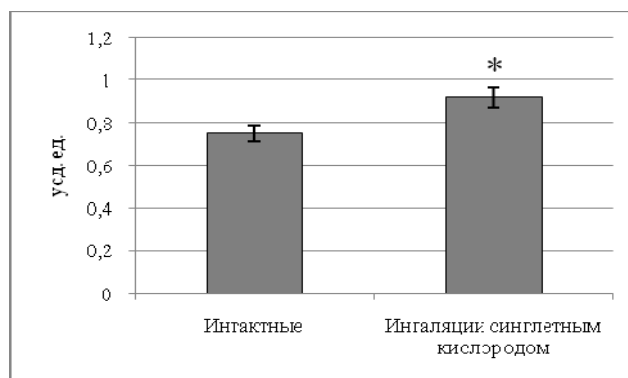


Рис. 2. Общая антиоксидантная активность плазмы крови интактных и получавших ингаляции синглетным кислородом крыс (* – статистическая значимость различий $p < 0,05$)

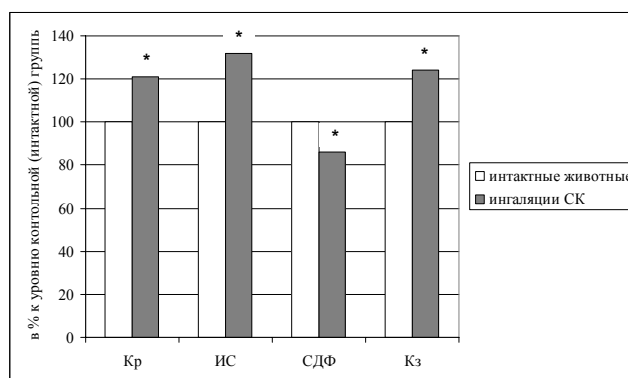


Рис. 3. Результаты критериальной оценки кристаллограмм плазмы крови интактных и получавших ингаляции синглетным кислородом крыс (* – статистическая значимость различий $p < 0,05$)

Вторым компонентом анализа служило исследование влияния ингаляций СК на кристаллогенную активность плазмы крови животных (рис. 3). Установлено, что изучаемое воздействие обеспечивает активацию структуризации биосреды, что проявилось в увеличении плотности кристаллических элементов и их существенном усложнении. На это указывает нарастание уровня кристаллизуемости и индекса структурности на 21 и 32% относительно животных контрольной группы соответственно ($p < 0,05$).

Выявленная тенденция полностью согласуется с закономерностями, обнаруженными нами при обработке потоком, содержащим СК, образцов крови *in vitro* [5]. Также следует подчеркнуть, что оцениваемое воздействие, усиливая кристаллогенную активность биосреды, не оказывает негативного влияния на «правильность» кристаллогенеза, визуализируемую по уровню параметра «степень деструкции фазы». Более того, после проведения курса ингаляций СК обнаружено умеренное снижение данного показателя (-14% по сравнению с интактными животными; $p < 0,05$).

К позитивным сдвигам кристаллогенной активности плазмы крови также следует отнести небольшое расширение краевой белковой зоны микропрепаратов высушенной биологической жидкости, оцениваемое по уровню соответствующего параметра. Подобная динамика косвенно свидетельствует о повышении доли белков с нативными конфигурацией и физико-химическими свойствами.

Заключение. Таким образом, проведение здоровым животным курса ингаляций синглетного кислорода способствует повышению антиоксидантного потенциала плазмы крови и оптимизации ее кристаллогенных свойств, что положительно характеризует адаптивный потенциал данного воздействия.

Литература

1. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск, 2004.
2. Заворотная Р.М. Синглетный кислород при лечении ряда патологических процессов: физико-химические аспекты // Украинский ревматологический журнал. 2002. № 1. С. 35–37.
3. Мартусевич А.А., Перетягин С.П., Мартусевич А.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы // Современные технологии в медицине. 2012. № 2. С. 128–134.

4. Мартусевич А.А., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Особенности действия синглетного кислорода и озона на процессы липопероксидации и антиоксидантную систему крови и тканей крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99, №9. С. 1057–1066.
5. Мартусевич А.К., Мартусевич А.А., Соловьева А.Г., Перетягин С.П. Изучение влияния некоторых активных форм кислорода на физико-химические показатели крови // Биофизика. 2014. Т. 59, вып. 2. С. 369–372.
6. Попова С.Н. Физическая реабилитация. Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2004. 608 с.
7. Синглетно-кислородная терапия / Под ред. Самосюк И.З., Фисенко Л.И. Киев, 2007.
8. Улащик В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013. Т. 90, № 1. С. 60–69.
9. Ушакова Т.А. Адаптивные реакции у тяжелообожженных в условиях интенсивной терапии: автореф. дисс. ... д. м. н. М., 2008. 56 с.
10. Хадарцев А.А., Кидалов В.Н., Багаутдинов Ш.М., Чечеткин А.В. Постоянство непостоянного в теziограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 7–13.
11. Klorz L.O., Briviba K., Sies H. Signaling by singlet oxygen in biological systems / Ed. C.K.Sen. San Diego // Antioxidants and Redox regulaton of genes. 2000. P. 3–20.

References

1. Kostyuk VA, Potapovich AI. Bioradikaly i bioantioksidanty [Bioradicals and bioantioxidants]. Minsk; 2004. Russian.
2. Zavorotnaya RM. Singletnyy kislorod pri lechenii ryada patologicheskikh protsessov: fiziko-khimicheskie aspekty [Singlet oxygen in the treatment of a number of pathological processes: physical and chemical aspects]. Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal. 2002;1:35-7. Russian.
3. Martusevich AA, Peretyagin SP, Martusevich AK. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy deystviya singletnogo kisloroda na biosistemy [Molecular and cellular mechanisms of action of singlet oxygen on biosystems]. Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2012;2:128-34. Russian.
4. Martusevich AA, Martusevich AK, Peretyagin SP. Osobennosti deystviya singletnogo kisloroda i ozona na protsessy lipoperoksidatsii i antioksidantnyu sistemu krovi i tkaney krys [Features of action of singlet oxygen and ozone processes of lipid peroxidation and antioxidant system in blood and tissues of rats]. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. Sechenova IM. 2013;99(9):1057-66. Russian.
5. Martusevich AK, Martusevich AA, Solov'eva AG, Peretyagin SP. Izuchenie vliyaniya nekotorykh aktivnykh form kisloroda na fiziko-khimicheskie pokazateli krovi [The influence of some active oxygen species on the physico-chemical parameters of blood]. Biofizika. 2014;59(2):369-72. Russian.
6. Popova SN. Fizicheskaya rehabilitatsiya [Physical rehabilitation]. Rostov-na-Donu: Izd-vo «Feniks»; 2004. Russian.
7. Singletno-kislorodnaya terapiya [Singlet Oxygen Therapy]. Pod red. Samosyuk IZ, Fisenko LI. Kiev; 2007. Russian.
8. Ulashchik VS. Aktivnye formy kisloroda, antioksidanty i deystvie lechebnykh fizicheskikh faktorov [Reactive oxygen species, antioxidants and therapeutic effect of physical factors]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2013;90(1):60-9. Russian.
9. Ushakova TA. Adaptivnye reaksii u tyazheloobozhzhennykh v usloviyakh intensivnoy terapii [Adaptive responses in tyazheloobozhzhennykh in intensive care] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2008. Russian.
10. Khadartsev AA, Kidalov VN, Bagautdinov SM, Chechetkin AV. Postoyanstvo nepostoyannogo v teziogramмах preparatov krovi (k standartizatsii issledovaniy kristallizatsii biologicheskikh zhidkostey) [Persistence in non-permanent teziogrammah blood products (standardization studies of crystallization of biological fluids)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;4:7-13. Russian.
11. Klorz LO, Briviba K, Sies H. Signaling by singlet oxygen in biological systems. Ed. Sen CK. San Diego. Antioxidants and Redox regulaton of genes. 2000;3-20.

Библиографическая ссылка:

Разумовский А.В., Мартусевич А.К., Мартусевич А.А., Перетягин С.П., Дмитроченков А.В. Экспериментальная оценка проадаптивных эффектов ингаляций синглетного кислорода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-7.pdf> (дата обращения: 26.12.2016).

УДК: 615.844.4/616-073.7

**НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДЕЙСТВИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО РЕЗОНАНСА
(обзор литературы)**

Т.В. АКАЕВА*, И.А. БОБРОВ**, К.Н. МХИТАРЯН***

**Государственный научный центр РФ Институт медико-биологических проблем РАН,
Хорошевское шоссе, 76-А, Москва, 123007, Россия*

*** Семейный медицинский центр «Лейб-медик», ул. Сивашская 7, корпус 2, г. Москва, 117149, Россия*

****ООО Центр интеллектуальных медицинских систем «Имедис»,
Красноказарменная ул. 13, строен. 1, Москва, 111250, Россия*

Аннотация. Все современные и традиционные методы электропунктурного медикаментозного тестирования являются в настоящее время частными случаями объективизации единого феномена информационного резонанса. Этот феномен представляет собой опережающую реакцию организма на введение в него управляющего сигнала. В результате информационного резонанса изменяется состояние репрезентативных систем организма, отражающих с опережением адаптацию организма к вводимому управляющему сигналу. Феномен информационного резонанса является экспериментальным подтверждением концепции опережающего отражения действительности, выдвинутой в теории функциональных систем П.К. Анохиным, но не нашедшей к настоящему времени однозначного признания в физиологии ввиду ранее отсутствовавших экспериментальных способов ее подтверждения. Развитие концепции опережающего отражения действительности, с учетом экспериментальных данных, полученных в результате исследования и использования феномена информационного резонанса, позволяет сформулировать набор свойств, проявляемых организмом, в процессе реализации им этого отражения. Клиническая эффективность концепции опережающего отражения действительности организмом подтверждена на примере подбора конституциональных гомеопатических препаратов в рамках методик вегетативного резонансного теста и биорезонансной терапии.

Ключевые слова: медикаментозное тестирование, вегетативный резонансный тест, информационный резонанс, функциональная система, комплексный маркер хроносемантики, опережающее отражение действительности, прогностическая медицина.

**NEW CONCEPT OF INFORMATION RESONANCE
(literature report)**

T.V. AKAEVA*, I.A. BOBROV**, K.N. MKHITARYAN***

** Research Center of the Russian Institute for Biomedical Problems,
Khoroshevskoe Highway 76-A, Moscow, 123007, Russia*

*** Family Medical Center «Life medic», ul. Sivashskaya 7, building 2, Moscow, 117149, Russia*

**** Center of intellectual medical systems «Imedis»
Krasnokazarmennaya street. 13, build. 1, Moscow, 111250, Russia*

Abstract. All of the modern and traditional electro-medical testing methods are special cases of a single phenomenon of objectification information resonance. This phenomenon is the body's response to anticipatory insertion of the control signal. As a result, information resonance changes the status of representative systems of the body, reflecting with an advancing the body to adapt to the input control signal. The phenomenon of resonance of information is the experimental confirmation of the concept of anticipatory reflection of reality, advanced by P.K. Anokhin in the theory of functional systems, but so far, it has no clear recognition of physiology due to previously absent of the experimental methods of its confirmation. The development of the concept of anticipatory reflection of reality, based on experimental data obtained as a result of exploration and use of information resonance phenomenon, allows authors to formulate a set of properties exhibited by the body, in the process of implementing them this reflection. The clinical efficacy of the concept of anticipatory reflection of reality the body is confirmed by the example of the selection of constitutional homeopathic medicines within the vegetative resonance test methods and bio-resonance therapy (VRT-BRT).

Key words: drug testing, vegetative resonance test, informational resonance, functional system, an integrated marker Chronos-Mantica (CMC), anticipatory reflection of reality, predictive medicine.

Введение. Предлагается новая теоретическая концепция, позволяющая единым образом описать физиологическую основу множества разновидностей *медикаментозного теста* (МТ), используемых в

современной медицине. Под МТ в работе понимается любая процедура, при помощи которой в режиме текущего времени определяются непосредственные и отдаленные результаты того или иного способа терапии: аллопатическими и/или гомеопатическими препаратами, или иными методами. Прообразом современных методик МТ является процедура сравнения радиальных пульсов пациента до и после того, как на его ладонь помещается доза лекарственного препарата, предполагаемого для терапии [20]. Нормализация радиальных пульсов на фоне тестируемого препарата интерпретируется как благоприятный прогностический признак и является показанием к его назначению. Отсутствие нормализации радиальных пульсов, или ухудшение результатов пульсодиагностики интерпретируется как прогностически неблагоприятное. В этом случае тестируемый препарат не подходит пациенту и должен быть заменен на другой, более подходящий. Важной деталью МТ по радиальным пульсам, часто ускользающей от внимания его пользователей, является возможность *прогноза* характеристик осложнения, которое вызовет неподходящий препарат. А именно, характеристики этого осложнения предполагаются в точности соответствующими картине радиальных пульсов, наблюдаемой на фоне тестируемого препарата. Таким образом, МТ по радиальным пульсам основывается на *символическом отклике* организма пациента на тестируемый препарат, то есть на том, что поведение некоторой его репрезентативной системы – в данном случае, системы радиальных пульсов, на коротком интервале времени имитирует (символизирует) его *целостное* поведение на значительно более протяженном временном интервале. Существует ряд недостатков, присутствующих МТ по радиальным пульсам: субъективность метода, трудность обучения ему, высокая вероятность ошибок при тестировании. Все эти недостатки привели к возникновению множества альтернативных разновидностей медикаментозного тестирования, в большинстве своем основанных на регистрации изменений электрических характеристик *биологически активных точек* (БАТ) или *зон* (БАЗ) тела при введении тестируемого препарата в контур измерения. Широко известными примерами таких МТ являются метод Р. Фолля [17] и *вегетативный резонансный тест* (ВРТ) разработанный Х. Шиммельем [13]. Разновидности МТ, основанные на изменении тех или иных характеристик БАТ или БАЗ пациента, при введении тестируемого препарата в контур измерения, называют *электропунктурными медикаментозными тестами* (ЭПМТ). С введением ЭПМТ принципы медикаментозного тестирования стали доступными широкому кругу специалистов. Менее значимым стал субъективный фактор тестовой процедуры, снизилась вероятность диагностических ошибок, возросли степень подробности и надежность обследования пациента, ускорилось и упростилось проведение самого МТ.

Однако, современные версии ЭПМТ обладают и рядом недостатков: - прежде всего, невысокой селективностью при отборе препаратов, подходящих для долгосрочной и конституциональной терапии [18]. На практике это приводит к тому, что возможно отобрать достаточно *большое* количество препаратов подходящих для терапии пациента, в том числе удовлетворяющих различным «экологическим тестам», но остается неясным, какой из них является наилучшим для терапии. Выбор наилучшего из подходящих препаратов требует существенного уточнения критерия отбора, по сравнению с критериями, используемыми для отбора подходящих препаратов [11]. Во всех известных разновидностях ЭПМТ, так же, как и в МТ по радиальным пульсам, прогноз действия препарата основан на использовании эмпирического принципа «символического отклика» организма. Этот принцип состоит в следующем:

– Изменения характеристик БАТ и БАЗ организма, или его радиальных пульсов, при введении тестируемого препарата в контур измерения, наблюдаются оператором, проводящим диагностику (оператором-диагностом), на протяжении сравнительно короткого интервала времени - а именно, времени проведения измерения.

– Вместе с тем, эти изменения интерпретируются оператором-диагностом, как описывающие *объективную* (в том числе *клиническую*) реакцию организма на этот препарат на протяжении значительно более длительного промежутка времени – часов, дней, недель, месяцев, а иногда и лет.

Практика блестяще подтверждает клиническую эффективность принципа «символического отклика». Вместе с тем, этот принцип не объясним в рамках современной «ортодоксальной» физиологии. На принципе «символического отклика» организма основаны не только ЭПМТ и диагностика по радиальным пульсам, но и любой известный на сегодня медикаментозный тест. Это позволяет говорить о том, что выбор наилучшего из нескольких подходящих препаратов, можно было бы осуществлять исходя из критерия его пригодности для долгосрочной терапии [1]. Наилучшим из них считается тот, который продолжает оставаться подходящим для терапии на протяжении наибольшего временного интервала, по сравнению с остальными препаратами. Другим «естественным» критерием отбора является критерий уровня интегративности действия препарата: наилучшим из подходящих препаратов тот, который в наибольшей степени компенсирует своим действием *все* признаки всевозможных заболеваний пациента, по сравнению с остальными препаратами, т. е. является наиболее отражающим его *конституцию* [2,12].

Работы по оценке степени интегративности информационных препаратов, в частности по подбору конституциональных и конституционально-ориентированных препаратов, проводились ранее [2,7,14]. Однако на сегодня недостаточно исследован вопрос о продолжительности действия этих препаратов, отобранных или построенных в соответствии с методами, изложенными в этих работах [8].

Актуальность настоящей работы обуславливает:

– необходимость выявления физиологических закономерностей, лежащих в основе существующих разновидностей медикаментозных тестов, общих принципов построения и оценки эффективности подобных тестов, т. е. разработку теоретических основ МТ;

– практическая, в том числе клиническая, ценность разработок новых методик МТ (и технических устройств, для их реализации), обладающих более высокой степенью селективности, в частности, по отношению к конституциональным и конституционально ориентированным препаратам, а также позволяющих дать прогноз действия препарата на более продолжительные сроки, нежели существующие ныне методики.

Цель работы. Сформулировать определение и дать описание структурной модели информационного резонанса, как феномена теории управления, лежащего в основе существующих медикаментозных тестов. Исходя из теории функциональных систем Анохина П.К., показать практическое использование концепции опережающего отражения действительности в клинической практике.

Под *информационным резонансом* (ИР) мы понимаем феномен выраженного реагирования организма, включающий пять последовательных фаз такого реагирования [15]. Здесь под слабым воздействием понимается воздействие, энергия которого заведомо недостаточна для развития ответной реакции подвергнутого ему организма. В силу этого, для реализации феномена ИР необходимо использование организмом не только энергии самого слабого воздействия, но и запасов собственной биохимической энергии, аккумулированной предварительно. Таким образом, любое слабое воздействие, вызвавшее ИР, должно рассматриваться как *управляющий сигнал* (УС), существенно изменяющий состояние организма, несмотря на малое количество переносимой им энергии. Образно говоря УС является ключом, открывающим организму доступ к собственным энергетическим ресурсам (жизненной силе в гомеопатии). Исходя из этого, феномен ИР ранее рассматривался в литературе под названием «энергоинформационный резонанс» [10]. Однако, термин «энергоинформационный резонанс» допускает неоднозначное толкование, в результате чего развернулась дискуссия о правомерности его применения. В силу этого терминология изменена, с тем, чтобы использовать однозначно интерпретируемую систему понятий. С «наивной» точки зрения любое слабое (в физическом смысле) воздействие должно восприниматься организмом как своеобразный элемент «белого шума среды», в ответ на который не возникает каких-либо адаптивных или иных реакций, – в силу его незначительности. Существование феномена ИР доказывает, что «наивная» точка зрения неверна. Следовательно, должна существовать скрытая (с «наивной» точки зрения) причина, в силу которой определенные классы слабых воздействий воспринимаются организмом как *биологически значимые*, т.е. вызывающие выраженную ответную реакцию, несмотря на незначительность переносимой ими энергии.

Возможны два подхода к поиску этой скрытой причины.

Первый подход – последовательное исследование частных биофизических и/или биохимических механизмов выделения (расшифровки) организмом информационного содержания УС. В настоящее время этот путь далек от завершения и содержит, на наш взгляд, принципиальные трудности. Например, при таком подходе теряется одно из основных свойств ИР – его системность, требующая холистически ориентированного языка для его описания. Кроме того, проблема расшифровки (на биофизическом и биохимическом уровне) биологически значимого содержания УС не может быть решена без предварительных предположений относительно биологического смысла перестроек режимов саморегуляции, происходящих под его воздействием.

Второй подход – описание основных понятий, и причинно-следственных связей будущей теории ИР, как условно-постулативной конструкции, в рамках *системно-функционального подхода*, и последующая экспериментальная практика, направленная на ее обоснование в рамках классической физиологии. Авторы придерживаются именно такого подхода. Постулаты, описывающие причинно-следственные связи между основными понятиями теории ИР, названы *гипотезами*, с тем, чтобы подчеркнуть необходимость их экспериментального обоснования. Теория *функциональных систем* (ФС) представляется языком физиологии, удобным для описания ИР, как на этапе формирования этих Гипотез, так и на этапе их превращения в экспериментально обоснованные постулаты будущей теории.

Гипотезы об основных свойствах ИР, обобщающие совокупность фактов и наблюдений, сделанных в процессе разработки и использования ЭПМТ, состоят в следующем:

1. Организм интерпретирует распознанный УС как *информацию о предполагаемом изменении условий самоосуществления*, при наличии которого ему необходимо продолжать дальнейшую жизнедеятельность.

2. Реакция организма, в ответ на распознанный УС, представляет из себя опережающую реакцию адаптации к *предполагаемому изменению условий самоосуществления* (информация о котором передана этим сигналом), возникающая в соответствии с принципом опережающего отражения действительности по П.К. Анохину.

3. Изменение состояния репрезентативных подсистем организма, при воздействии на него УС, яв-

ляется реакцией опережающей репрезентации предполагаемого изменения его состояния в результате развития опережающей реакции адаптации к этому УС в нем.

Действительно, в соответствии с представлениями П.К. Анохина об опережающем отражении действительности, организм может моделировать как изменение условий своего самоосуществления в будущем, так и адаптивную реакцию на них, исходя из опыта прошлого (в том числе, видового, генетически закодированного) и слабых воздействий на него в настоящем [5]. В результате, в нем развивается опережающая реакция адаптации, целью которой является готовность к самоосуществлению в изменившихся условиях.

В работах П.К. Анохина не рассматривались подсистемы организма, подобные системе акупунктурных каналов и БАТ, что, в конечном счете, затормозило внедрение его концепции в клиническую практику. На сегодняшний день наличие средств, как технического обеспечения, так и экспериментального обоснования концепции опережающего отображения действительности, должно способствовать изменению ситуации. Предположение о том, что существуют подсистемы организма, изменение состояния которых репрезентирует предполагаемое изменения его состояния в результате опережающей реакции адаптации, является существенным дополнением к концепции опережающего отражения П.К. Анохина. Это дополнение к концепции опережающего отражения как раз и доказано успешной практикой ЭПМТ, в которой мы наблюдаем и фиксируем, в точности, *опережающую репрезентацию предполагаемых результатов опережающей реакции адаптации*.

Отметим, что УС, сепарируемый организмом из «белого шума», *не тождественен* сигналу, получаемому при *реальном* изменении краевых условий самоосуществления. Корректно говорить о нем, как содержащем информацию о возможном, но не о реальном изменении краевых условий самоосуществления – то есть *символизирующем реальное изменение этих условий*. Опережающая реакция адаптации к УС, также не является тождественной по отношению к адаптивной реакции организма в ответ на реальное изменение краевых условий самоосуществления - она лишь *символизирует* последнюю. Опережающая адаптивная реакция организма на УС – это реакция наработки *готовности* к реальному изменению условий самоосуществления, тренировка *возможности* его осуществления. Поэтому, мы предлагаем называть эту реакцию *символической* реакцией адаптации (по отношению к реакции адаптации к реальным изменениям краевых условий самоосуществления организма). Соответственно, будем называть УС, несущий информацию о каком-либо возможном изменении условий самоосуществления, – УС, *символизирующим* это изменение.

Наконец, изменение состояния репрезентативной подсистемы организма, при условии символической реакции адаптации к распознанному УС, будем кратко называть символическим откликом на него. Важность УС, символизирующих изменения краевых условий самоосуществления, а также символических откликов организма на них вытекает из того, что в соответствии с гипотезами 1-3:

- они могут рассматриваться как маркеры адаптивных реакций организма, обучающих его самоосуществлению при символизируемых ими изменениях условий этого самоосуществления;
- символические отклики на нагрузку УС могут рассматриваться как опережающие отражения результатов опережающей адаптации к нему – то есть прогнозы адаптации;
- символические реакции адаптации к УС могут рассматриваться как *обучающие*, по отношению к адаптивным реакциям, возникающим в ответ на реальные изменения условий самоосуществления.

На языке гомеопатии символическая реакция организма на УС (гомеопатический препарат) подобна, но не тождественна подлинной реакции адаптации в ответ на попадание в организм вещества, из которого этот УС был получен. Поэтому она может использоваться как для диагностики, так и для терапии организма путем его обучения, если только эта терапия может быть осуществлена с помощью адаптации к реальным результатам действия исходного вещества.

Определение ИР, приведенное выше, и гипотезы 1-3 формально независимы. Первое представляет собой внешнее описание признаков биологической реакции, при выполнении которых она называется ИР. Вторые указывают на ее системно-функциональное содержание, а, следовательно, позволяют предвидеть условия возникновения и особенности протекания ИР. Переходя от ФС к частным задачам самоосуществления организма, отметим, что любую такую задачу можно рассматривать, как изменение краевых условий его самоосуществления. Иными словами, режим саморегуляции, осуществляемый организмом с целью решения той или иной задачи самоосуществления всегда является, по сути, реакцией адаптации к некоторому изменению краевых условий. На языке задач самоосуществления:

– Организм соотносит УС с частными задачами самоосуществления. А именно, УС, соотнесенный задаче самоосуществления, содержит информацию о предполагаемом изменении краевых условий, соответствующем процессу решения этой задачи. Тогда опережающей реакцией адаптации организма к этому УС является обучение решению соответствующей задачи самоосуществления.

– Для каждого УС организм инициализирует режим саморегуляции, направленный на опережающее обучение решению задачи самоосуществления символизируемой этим сигналом. За осуществление этого режима саморегуляции отвечает инициализируемая для этой цели ФС.

– В результате, в организме развивается адаптивная реакция *опережающего обучения решению задачи самоосуществления*, символизируемой УС. Эта реакция, вообще говоря, не тождественна реакции адаптации, возникающей в организме при реальном предъявлении ему рассматриваемой задачи самоосуществления. Первая из адаптивных реакций может быть названа подготовительной и/или обучающей по отношению ко второй, вторая же может рассматриваться как «экзамен» по отношению к первой. Предполагаемый результат решения обучающей задачи репрезентируется организмом в виде изменения состояния его репрезентативных подсистем, по которому и отслеживается феномен ИР.

Феномен ИР не является физическим, хотя он полностью опосредован биологическими (биофизическими и биохимическими) процессами, происходящими в организме, позволяющими осуществить прием/восприятие сигнала и его обработку. Это феномен теории управления сложноорганизованными саморегулирующимися системами, характерный, в частности, для любых биологических объектов. Возможно, что те или иные фазы ИР и опосредованы физическим резонансом, но на сегодняшний день это не установлено.

Измерения изменений состояния репрезентативных подсистем организма, с целью диагностики, позволяют выделить два компонента проявления ИР, а именно – прямой и опосредованный информационные резонансы. Прямой ИР представляет собой непосредственное изменение измеряемых показателей репрезентативной подсистемы при измерении без использования дополнительных УС. Опосредованный ИР представляет собой изменение класса УС, вызывающих прямой ИР, при условии фильтрации через измеряемый УС. В этом случае процедура измерения называется также измерением с *фильтрацией* через исходный УС. Дополнительные УС, используемые для измерения опосредованного ИР, называют также пробными УС.

В сочетанном методе *вегетативно-резонансного теста и биорезонансной терапии* (ВРТ-БРТ) вегетативные резонансы, возникают при воздействии на организм слабыми электромагнитными сигналами – «информационными препаратами» для записи, хранения и воспроизводства которых используется специальная электронная аппаратура [9, 13]. В качестве репрезентативной подсистемы, осуществляющей *опережающий прогноз* результатов адаптации рассматривается система БАТ и БАЗ пациента. В методе ВРТ, как правило, используется только одна БАТ (или небольшое их количество) причем, измеряется изменение сопротивления этой точки. В случае использования метода Р. Фолля измеряется изменение проводимости группы точек, расположенных на пальцах рук и ног пациента [18]. В акупунктуре ИР возникают при механическом раздражении малых, по сравнению с общей поверхностью кожи организма БАТ и БАЗ. В качестве репрезентативных подсистем, отвечающих за опережающий прогноз результатов адаптации в этом случае используются: пульсодиагностика – опережающий отклик организма на терапию в форме изменения его пульсовой волны, а также система «предусмотренных ощущений». Могут применяться также методы электропунктурной диагностики [6, 16, 19]. В психотерапии ИР, возникают при предъявлении определенных ключевых стимулов, выделяемых индивидом из общего потока безразличных ему стимулов. В качестве репрезентативной подсистемы, отвечающей за опережающий прогноз результатов адаптации могут быть использованы: изменение результатов психологических тестов, пульсодиагностика и электропунктурная диагностика.

Опыт сочетанного использования электропунктурной, и других форм экспресс-диагностики, основанных на опережающем отклике организма на УС, показывает, что направленность прогноза, получаемого с их помощью, не зависит от репрезентативной подсистемы, через которую он осуществляется. Это позволяет говорить о том, что разновидности ИР зависят лишь от *способа* ввода информации в организм – т. е. от того, из какого класса он выделяет УС.

Предлагаемое определение ИР отличается от определения, данного в [12]. В новом варианте подчеркнута роль опережающего символического отклика организма – акцептора результата действия ФС, отвечающей за адаптивную реакцию в виде изменения параметров некоторой его репрезентативной подсистемы. Мы полагаем, что любые варианты МТ, используемые в современной медицине, основаны на возникновении в организме ИР того или иного типа. Различные методики проведения МТ отличаются лишь каналом ввода слабых воздействий и репрезентативной системой, ответные изменения в которой рассматриваются как символический отклик организма. Данная гипотеза подтверждается, в частности, исследованиями в области объективного подбора конституциональных гомеопатических препаратов в рамках методик ВРТ и БРТ. В качестве *конституционального гомеопатического препарата* (КГП) был принят потенцированный элемент, соответствующий наиболее устойчивому нарушению элементного обмена, предполагаемо тестирующийся через пробный УС (тест-указатель). В качестве ВРТ-критерия конституциональности применялся ВРТ-критерий:

$$\text{КМХ} \downarrow + \text{Pot}^{\alpha}(\text{АНКр}) \uparrow + \text{Элемент}$$

В качестве *модели краевых условий самоосуществления организма* использован индивидуальный комплексный маркер *хроносемантики* (КМХ) или системный маркер А.Е. Кудяева, К.Н. Мхитарян,

Н.К. Ходаревой, предложенный авторским коллективом с целью учета конституциональных особенностей человека при создании информационных препаратов. Маркер КМХ представляет собой сумму электромагнитных сигналов с концевых точек, и точек пересечения основных хироглифических линий, расположенных на ладонной поверхности кистей [12]. Параметр α указывает на коэффициент потенцирования, АНКр-аутонозод крови, символы \downarrow и \uparrow использованы для обозначения, соответственно, возникновения и компенсации вегетативного резонансного отклика организма. Пробным тест-указателем в данном случае, является составной маркер из индивидуального маркера КМХ и аутонозода крови пациента. Клиническая практика показала высокую эффективность реабилитации с помощью предлагаемой методики подбора КГП, а, следовательно, и высокую степень объективности использованного критерия конституциональности. В клиническом исследовании высокая эффективность реабилитации с помощью приведенного критерия подбора КГП показана на целом ряде примеров:

- терапии нарушений элементного обмена [1],
- восстановлении детородной функции женщин при бесплодии неясного этиогенеза [3],
- лечении гепатитов В и С [4].

Заключение. Сформулировано понятие информационного резонанса, как категории теории управления организмом, обобщающее прогностические феномены, на использовании которых основаны все существующие в настоящее время медикаментозные тесты. Это понятие не сводится только к явлению физического резонанса. Феномен информационного резонанса является экспериментальным подтверждением концепций функциональной системы и опережающего отображения действительности П.К. Анохина. Использование этого феномена в клинической практике показало его высокую эффективность для диагностики и терапии пациентов.

Литература

1. Акаева Т.В., Готовский М.Ю., Мхитарян К.Н. Критерии выбора конституционального препарата на примере коррекции элементного обмена. Развитие гомеопатического метода в современной медицине // Сборник материалов 24 Московской международной гомеопатической конференции (Гомеопатический ежегодник). Москва, 2014. С. 185–188.
2. Акаева Т.В., Мхитарян К.Н. К вопросу о возможности объективизации понятия конституционального гомеопатического препарата // Тезисы и доклады 20 Международной конференции «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии». Часть 2. М.:ИМЕДИС, 2014. С. 64–74.
3. Акаева Т.В., Мхитарян К.Н. Инновационные подходы в терапии бесплодия методами информационной медицины //Материалы международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине». Ереван, НИИ курортологии и физической медицины, 2015. С. 28–31.
4. Акаева Т.В., Мхитарян К.Н. Системно-нозологический подход в лечении хронических вирусных гепатитов //Традиционная медицина, 2016. №1(43). С. 8–13.
5. Блинков И.Л., Мейзеров Е.Е., Готовский Ю.В., Королева М.В., Каторгин В.С. Биорезонансная терапия. Методические рекомендации № 2000/74. М.: Научно - практический центр традиционной медицины и гомеопатии МЗ РФ, 2000. 27 с.
6. Бобровницкий И.П., Василенко А.М. Принципы персонализации и предсказательности в восстановительной медицине // Вестник восстановительной медицины. 2013. № 1. С. 2–6.
7. Бричук В.А., Корицкий Ю.В., Корицкий О.В., Мхитарян К.Н. Практический опыт использования потенцированного аутонозода мочи в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата // Тезисы и доклады 13-й международной конференции «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии». Часть 2. М.: «ИМЕДИС», 2007. С. 72–79.
8. Бричук В.А., Корицкий Ю.В., Корицкий О.В., Мхитарян К.Н. Использование маркера КМХ для индивидуализации подбора гомеопатических препаратов, аутонозодов, ОБР и ЧБР препаратов //Тезисы и доклады 13-й международной конференции «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии». Часть 2. М.: «ИМЕДИС», 2007. С. 66–72.
9. Готовский М.Ю., Перов Ю. Ф., Чернецова Л.В. Биорезонансная терапия. М.:ИМЕДИС, 2008. 176 с.
10. Готовский Ю.В., Косарева Л.Б., Мхитарян К.Н., Сазонова И.М., Самохин А.В., Фролова Л.А. Резонансная гомеопатия: FM-комплексы и FM-препараты, меридиональные комплексные препараты, FM- меридианакорды. Методическое пособие. 5-е изд. перераб. и доп. М.: «ИМЕДИС», 2006. 216 с.
11. Готовский М.Ю., Мхитарян К.Н., Стороженко Ю.А. Структурное описание гомеопатической конституции пациента и выявление конституционального препарата с помощью вегетативного резонансного теста // Сб. научн. трудов 3-го Российский гомеопатического съезда. М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрави, 2007. 337 с.
12. Кудавев А.Е., Мхитарян К.Н., Ходарева Н.К. Многоуровневая системная адаптивная диагности-

ка и терапия. Ростов н/Д: Изд-во СКНЦ ВШ ЮФУ АПСН, 2009. 309 с.

13. Королева Н.А., Василенко А.М., Готовский Ю.В., Мейзеров Е.Е., Каторгин В.С. Методические рекомендации. Электропунктурный вегетативный резонансный тест №99/96. М.: Научно - практический центр традиционной медицины и гомеопатии МЗ РФ, 2000. 28 с.

14. Мхитарян К.Н., Окунь Д.Б., Окунь И.Б. Использование нацеленного нозода крови (НАНКр) и системных духовных адаптантов как способ оптимизации лечебного процесса // Тезисы и доклады 13-ой международной конференции «Теоретические и клинические аспекты применения биорезонансной и мультирезонансной терапии». Часть 2. М.: «ИМЕДИС». 2007. С. 64–66.

15. Мхитарян К.Н., Бизяев П.Д., Бобров И.А. Естественнонаучные основы информационной медицины. Сообщение 2: Опережающее отражение действительности и концепция информационного резонанса // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2013. № 4(6). С. 42–50.

16. Разумов А.Н., Василенко А.М., Розанов А.Л., Усупбекова Б.Ш. Обеспечение конституционального подхода к профилактике и восстановительному лечению. Публикация 2. Модель определения конституционального типа человека на основе данных электропунктурной диагностики // Традиционная медицина. 2010. № 2 (21). С. 35–40.

17. Самохин А.В., Готовский Ю.В. Практическая электропунктура по методу Р. Фолля. М.:ИМЕДИС, 1997. 672 с.

18. Самохин А.В., Готовский Ю.В. Электропунктурная диагностика и терапия по методу Р. Фолля. М.: Центр интеллектуальных медицинских систем «ИМЕДИС», 1995. 448 с.

19. Сорокина А.С., Забродина Т.А., Сорокина К.А. Диагностика миазмов в практической деятельности врача-гомеопата // Гомеопатический ежегодник. 2010. С. 63–68.

20. Якушкин М.М. Диагностика по радиальным пульсам и «Му» – точкам. М.: Изд-во «Профит-Стайл», 2004. 272 с.

References

1. Akaeva TV, Gotovskiy MY, Mkhitaryan KN. Kriterii vybora konstitutsional'nogo preparata na primere korrektsii elementnogo obmena [Criteria for selection of constitutional remedy the example of elemental exchange correction]. Razvitie gomeopaticheskogo metoda v sovremennoy meditsine. Sbornik materialov 24 Moskovskoy mezhdunarodnoy gomeopaticheskoy konferentsii (Gomeopaticheskiy ezhegodnik). Moscow; 2014. Russian.

2. Akaeva TV, Mkhitaryan KN. K voprosu o vozmozhnosti ob"ektivizatsii ponyatiya konstitutsional'nogo gomeopaticheskogo preparata [On the possibility of objectifying the concept of a constitutional homeopathic remedy]. Tezisy i doklady 20 Mezhdunarodnoy konferentsii «Teoreticheskie i klinicheskie aspekty primeneniya biorezonansnoy i mul'tirezonsnoy terapii». Chast' 2. Moscow: IMEDIS; 2014. Russian.

3. Akaeva TV, Mkhitaryan KN. Innovatsionnye podkhody v terapii besplodiya metodami informatsionnoy meditsiny [Innovative approaches in the treatment of infertility methods of information medicine]. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Sovremennye aspekty reabilitatsii v meditsine». Erevan, NII kurortologii i fizicheskoy meditsiny; 2015. Russian.

4. Akaeva TV, Mkhitaryan KN. Sistemno-nozologicheskii podkhod v lechenii khronicheskikh virusnykh gepatitov [System-nosological approach in the treatment of chronic viral hepatitis. Traditsionnaya meditsina, 2016;43:8-13. Russian.

5. Blinkov IL, Meyzerov EE, Gotovskiy YV, Koroleva MV, Katorgin VS. Biorezonansnaya terapiya. Metodicheskie rekomendatsii № 2000/74 [Biorezonansnaya terapiya. Metodicheskie rekomendatsii № 2000/74]. Moscow: Nauchno - prakticheskiy tsentr traditsionnoy meditsiny i gomeopatii MZ RF; 2000. Russian.

6. Bobrovnikskiy IP, Vasilenko AM. Printsipy personalizatsii i predskazatel'nosti v vosstanovitel'noy meditsine [The principles of personalization and predictive in regenerative medicine]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013;1:2-6. Russian.

7. Brichuk VA, Koritskiy YV, Koritskiy OV, Mkhitaryan KN. Prakticheskiy opyt ispol'zovaniya potentirovannogo autonozoda mochi v lechenii bol'nykh s zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata [Practical experience with potentiated autonozoda urine in the treatment of patients with diseases of musculoskeletal system]. Tezisy i doklady 13-y mezhdunarodnoy konferentsii «Teoreticheskie i klinicheskie aspekty primeneniya biorezonansnoy i mul'tirezonsnoy terapii». Chast' 2. Moscow: «IMEDIS»; 2007. Russian.

8. Brichuk VA, Koritskiy YV, Koritskiy OV, Mkhitaryan KN. Ispol'zovanie markera KMKh dlya individualizatsii podbora gomeopaticheskikh preparatov, autonozodov, OBR i ChBR preparatov [Using CMC markers to individualize the selection of homeopathic remedies, autonozodov, OBR and NBC drugs]. Tezisy i doklady 13-y mezhdunarodnoy konferentsii «Teoreticheskie i klinicheskie aspekty primeneniya biorezonansnoy i mul'tirezonsnoy terapii». Chast' 2. Moscow: «IMEDIS»; 2007. Russian.

9. Gotovskiy MY, Perov YF, Chernetsova LV. Biorezonansnaya terapiya [Bioresonance therapy]. Moscow: IMEDIS; 2008. Russian.

10. Gotovskiy YV, Kosareva LB, Mkhitaryan KN, Sazonova IM, Samokhin AV, Frolova LA. Rezonansnaya gomeopatiya: FM-kompleksy i FM-preparaty, meridional'nye kompleksnye preparaty, FM-meridianakkordy [Resonance Homeopathy: FM FM systems and products, the meridional complex preparations, the FM meridianakkordy]. Metodicheskoe posobie. 5-e izd. pererab. i dop. Moscow: «IMEDIS»; 2006. Russian.

11. Gotovskiy MY, Mkhitaryan KN, Storozhenko YA. Strukturnoe opisanie gomeopaticeskoy konstitutsii patsienta i vyyavlenie konstitutsional'nogo preparata s pomoshch'yu vegetativnogo rezonansnogo testa. Sb. nauchn. trudov 3-go Rossiyskiy gomeopaticeskogo s'ezda [Structural description of the constitution of the patient and homeopathic constitutional remedy identification using vegetative resonance test]. Moscow: Izd-vo Federal'nogo nauchnogo kliniko-eksperimental'nogo tsentra traditsionnykh metodov diagnostiki i lecheniya Roszdrava; 2007. Russian.

12. Kudaev AE, Mkhitaryan KN, Khodareva NK. Mnogourovnevaya sistemnaya adaptivnaya diagnostika i terapiya [Multi-level adaptive system diagnostics and therapy]. Rostov n/D: Izd-vo SKNTs VSh YuFU APSN; 2009. Russian.

13. Koroleva NA, Vasilenko AM, Gotovskiy YV, Meyzerov EE, Katorgin VS. Metodicheskie rekomendatsii [Guidelines]. Elektropunktorny vegetativnyy rezonansnyy test №99/96. Moscow: Nauchno - prakticheskiy tsentr traditsionnoy meditsiny i gomeopatii MZ RF; 2000. Russian.

14. Mkhitaryan KN, Okun' DB, Okun' IB. Ispol'zovanie natselennogo nozoda krovi (NANKr) i sistemnykh dukhovnykh adaptantov kak sposob optimizatsii lechebnogo protsessa [Using targeting blood nosode (Nancras) and system spiritual adaptantov as a way to optimize the treatment process]. Tezisy i doklady 13-oy mezhdunarodnoy konferentsii «Teoreticheskie i klinicheskie aspekty primeneniya biorezo-nansnoy i mul'tirezo-nansnoy terapii». Chast' 2. Moscow: «IMEDIS»; 2007. Russian.

15. Mkhitaryan KN, Bizyaev PD, Bobrov IA. Estestvennonauchnye osnovy informatsionnoy meditsiny [Pure basics of information medicine]. Soobshchenie 2: Operezhayushchee otrazhenie deystvitel'nosti i kontseptsiya informatsionnogo rezonansa. Refleksoterapiya i komplementarnaya meditsina. 2013;6:42-50. Russian.

16. Razumov AN, Vasilenko AM, Rozanov AL, Usupbekova BS. Obespechenie konstitutsional'nogo podkhoda k profilaktike i vosstanovitel'nomu lecheniyu [Ensuring constitutional approach to the prevention and rehabilitation treatment]. Publikatsiya 2. Model' opredeleniya konstitutsional'nogo tipa cheloveka na osnove dannykh elektropunktunoy diagnostiki. Traditsionnaya meditsina. 2010;21:35-40. Russian.

17. Samokhin AV, Gotovskiy YV. Prakticheskaya elektropunktura po metodu R. Follya [Practical electropuncture by the method of R. Voll]. Moscow: IMEDIS; 1997. Russian.

18. Samokhin AV, Gotovskiy YV. Elektropunktunaya diagnostika i terapiya po metodu R. Follya [Electro diagnosis and therapy by the method of R. Voll]. Moscow: Tsentr intellektual'nykh meditsinskikh sistem «IMEDIS»; 1995. Russian.

19. Sorokina AS, Zabrodina TA, Sorokina KA. Diagnostika miazmov v prakticheskoy deyatel'nosti vracha-gomeopata [Diagnosis miasma in practice homeopath]. Gomeopaticheskiy ezhegodnik. 2010:63-8. Russian.

20. Yakushkin MM. Diagnostika po radial'nym pul'sam i «Mu» – tochkam [Diagnostics on the radial pulse and "Mu" - points]. Moscow: Izd-vo «Pro-fit-Stayl»; 2004. Russian.

Библиографическая ссылка:

Акаева Т.В., Бобров И.А., Мхитарян К.Н. Новая концепция действия информационного резонанса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-8.pdf> (дата обращения: 26.12.2016).

УДК: 611.3

**НАРУШЕНИЕ ГЕНДЕРНОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ
С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ**

М.Ю. БОРИСЕНКО*, У.С. ПЕТЕЦКАЯ**, Е.В. УВАРОВА*, В.А. АГАРКОВ***, С.А. БРОНФМАН***,
Т.Ф. ШЕРИНА****

*ФГБУ Научный центр АГиП им. В.И. Кулакова, ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Россия

**ФКУ ЦЗПП МЧС России, Угловой переулок д. 27 стр. 2, Москва, 127055, Россия

***ИП РАН, ул. Ярославская д.13, к.1. Москва, 129366, Россия

****Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4, Москва, 119991, Россия

Аннотация. В данной работе отражены предварительные результаты исследования девочек-подростков с вторичной аменореей. Обнаружены различия в данных клинико – инструментальных, лабораторных и психологических исследований пациенток, имевших в анамнезе эпизоды ограничительного пищевого поведения (косметических диет) со снижением массы тела, и пациенток без эпизодов нарушений пищевого поведения. Так, в группе девочек, соблюдавших в прошлом косметические диеты (группа 1), наблюдается достоверно более низкий уровень эстрадиола в сравнении с девочками, не имевшими таких эпизодов в анамнезе; кроме того, у девочек из первой группы отмечается достоверно более низкий уровень лютеинизирующего гормона, его изолированное снижение, что может свидетельствовать о более глубоком нарушении в регуляции менструального цикла, предположительно связанном с психоэмоциональным состоянием девочек исследуемой группы. По данным психологического исследования, показатель ситуативной и личностной тревожности одинаково высок в обеих группах пациенток; также не выявлено достоверных различий в данных, полученных при помощи методики многофакторного исследования личности. Однако оценка данных частоты встречаемости мужских и женских паттернов (с применением углового критерия Фишера) в рассказах по картинкам ТАТ у пациенток первой и второй групп показала статистически значимые отличия в частоте мужских паттернов у пациенток из первой группы в сравнении со второй, что может свидетельствовать о нарушениях гендерной идентичности у пациенток с атипичными нарушениями пищевого поведения в анамнезе.

Ключевые слова: гендерная идентичность, вторичная аменорея, нормогонадотропная аменорея, изолированное снижение уровня ЛГ, другое специфическое расстройство пищевого поведения, атипичные расстройства пищевого поведения, DSM-Y, косметическая диета, подростковый возраст.

**VIOLATION OF GENDER IDENTITY ADOLESCENT GIRLS
WITH SECONDARY AMENORRHEA**

M.YU. BORISENKO*, U.S. PETETSKAYA**, E.V. UVAROVA*, V.A. AGARKOV***, S.A. BRONFMAN***,
T.F. SHERINA****

*FGBU Research Center, Agip them., Kulakov Str. Academician Oparin, 4, Moscow, 117997, Russia

**PKU CRPC EMERCOM of Russia, Corner Lane d. 27, p. 2, Moscow, 127055, Russia

***IP RAS, ul. Yaroslavl 13, k.1. Moscow, 129366, Russia

****First MG MU them. Sechenov I.M., ul. Big Pirogov, 2, p.4, Moscow, 119991, Russia

Abstract. This work reflects the preliminary results of a study of adolescent girls with secondary amenorrhea. Differences in the clinical data - instrumental, laboratory and psychological studies of patients with a history of episodes of restrictive eating behaviors (cosmetic diets) with a decrease in body weight, and patients with no episodes of eating disorders. Thus, in the group of girls, respected in the past, cosmetic diet (group 1), there is a significantly lower level of estradiol compared with girls who did not have such a history of episodes; In addition, the girls from the first group had significantly lower levels of luteinizing hormone, its isolated reduction, which may indicate a more profound disturbance in regulating the menstrual cycle, presumably related to the psycho-emotional state of the girls' study group. According to psychological studies, the rate of situational and personal anxiety is equally high in both groups of patients; also no significant differences in the data obtained with multivariate techniques study individual. However, evaluation of the data frequency of male and female patterns (with prima neniem angular criterion Fisher) in on pictures TAT stories of patients first and second groups showed statistically significant differences in the incidence of male pattern in patients from the first group as compared with the second, which may indicate Abuse gender identity in patients with atypical eating disorders in history.

Key words: gender identity, secondary amenorrhea, amenorrhea normogonadotropic isolated reduction of LH, more specific eating disorder, atypical eating disorders, DSM-Y, cosmetic diet adolescence.

Введение. Гипоменструальный синдром встречаются не менее чем у 23-25% девочек-подростков 15-18 лет, причем вторичная аменорея составляет не менее 3/4 из них [12, 15, 24].

Диагноз вторичной аменореи устанавливается при отсутствии менструации в течение 6 месяцев у девушек с регулярным менструальным циклом в анамнезе.

Этиология данного состояния достаточно разнообразна. Вторичная аменорея может быть вызвана органическими поражениями гипофизарно-гипоталамической области (микроаденома гипофиза, нейроинфекция гипофиза и др), яичниковыми причинами – *синдром поликистозных яичников* (СПКЯ), *синдром резистентных яичников* (СРЯ), стёртые формы дисгенезии гонад, а также патологией матки и эндометрия (синдром Ашермана), однако анализ данных клинических исследований показывает, что главной причиной вторичной аменореи являются функциональные гипоталамические расстройства [11, 19, 25], частота которых составляет не менее 65%, значительно опережая по частоте вышеперечисленные причины этой патологии. Более того, по мере развития цивилизации отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости вторичной аменореей среди подростков и молодых женщин [1, 11, 29, 32, 34]. Причиной роста числа случаев нарушений репродуктивной функции является высокая чувствительность женской репродуктивной системы к воздействию неблагоприятных внешних факторов любого происхождения и различной интенсивности [1, 3, 6, 9, 27, 20].

Являясь одной из важнейших проблем репродуктивного здоровья, вторичная аменорея косвенно свидетельствует о существовании проблемы *общего неблагополучия* в организме девочки с таким диагнозом, и поэтому лечение подростков с этим заболеванием должно быть направлено прежде всего на устранение психонейроэндокринной дезадаптации.

Основным патогенетическим звеном формирования вторичной аменореи в большинстве случаев является расстройство импульсной секреции *гонадотропин-рилизинг гормона* (ГнРГ) гипоталамусом, которое проявляется, в первую очередь, снижением частоты и/или амплитуды импульсов *лютеинизирующего гормона* (ЛГ) гипофиза. Нарушение функционального состояния *гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси* (ГГЯ) при вторичной аменорее проявляется также в повреждении прямых и обратных связей между звеньями репродуктивной системы [17, 20, 26, 31, 33].

Наиболее вероятным механизмом этого нарушения считается возможное ингибирующее воздействие на гонадолибериновые клетки избытка таких нейромедиаторов как дофамин и эндорфины при недостатке серотонина и норадреналина [17, 20, 26], обычно наблюдающееся при депрессивных и тревожных расстройствах. С этой гипотезой согласуются клинические наблюдения, указывающие на стресс и дезадаптацию, сопровождающуюся депрессивной и/или тревожной симптоматикой, как наиболее частую причину развития этой патологии. Такая дезадаптация может быть вызвана действием таких факторов как стресс, последствия психической травмы, сложности при прохождении критических фаз психосексуального развития и социализации [8, 17, 18, 21]. Наряду с вышеперечисленными факторами отмечают значимость нарушений гендерной идентичности в этиологии вторичной аменореи у девочек-подростков [7, 8, 33].

Другая частая причина развития вторичной аменореи у девушек 15-18 лет – снижение массы тела, связанное с соблюдением различных диет, целью которых является желание соответствовать «стандартам красоты». Патолофизиологический механизм формирования аменореи при снижении массы тела неизвестен, однако клинические исследования показали, что возможной причиной нарушения импульсной секреции ГнРГ при недостатке массы тела является снижение уровня лептина, повышение уровней грелина и адипонектина, изменение концентрации которых оказывают угнетающее влияние на активность нейронов гипоталамуса, синтезирующих ГнРГ, при этой патологии [4, 9, 34]. Внешним проявлением указанных выше факторов, таких как сложности в прохождении фаз психосексуального развития и нарушение гендерной идентичности, может стать соблюдение *косметической диеты* (КД) подростками и молодыми женщинами, не страдающими от избыточного веса. Соблюдение диеты и несбалансированное питание у этих девушек связано с недовольством собственным телом, что может быть обусловлено депрессивной и тревожной симптоматикой, чувством стыда из-за несоответствия тела «стандартам красоты», бессознательным стремлением избежать взросления, инициации в женственность, которая сопровождается изменением параметров тела [5, 8, 33].

Учитывая известную роль моноаминов и нейропептидов в модуляции настроения и поведения, равно как и в модуляции гипоталамических функций, а также доказанность связи психической депрессии со снижением активности катехоламинов и серотонина в ЦНС, можно предположить, что звеном, связывающим психические и нейроэндокринные изменения, является дисбаланс этих моноаминов в ЦНС [14, 22, 20].

Многими исследователями отмечена активация системы *гипоталамус-гипофиз-надпочечники* (ГГН) у больных с вторичной аменореей, которая проявляется как в повышении уровня кортизола, так и в сглаживании суточного ритма секреции *адренокортикотропного гормона* (АКТГ) [11, 25]. Подобные изменения гормонального статуса отмечены и при депрессиях различной степени тяжести [6, 14, 18]. Известно также, что в норме эмоциональный стресс и депрессия сопровождаются активацией гипофи-

зарно-адреналовой системы и сглаживанием суточного ритма секреции кортизола; у больных с вторичной аменореей были обнаружены такие нарушения как, например, необычный характер гиперсекреции кортизола с резким увеличением амплитуды секреторных эпизодов только в дневные часы. Эти данные, указывающие на неадекватную активацию системы *кортикотропин-рилизинг гормон* (КРГ) – АКТГ-кортизол, согласуются с представлением о том, что больные с вторичной аменореей находятся в состоянии стресса и/или депрессии [6, 7, 20].

Материалы и методы исследования. Было обследовано 26 девочек в возрасте от 15 до 17 лет, обратившихся в НЦАГиП им. В.И. Кулакова с жалобами на отсутствие менструации более 6 месяцев. Критериями включения в основную группу явились: возраст пациенток от 15 до 17 лет, отсутствие менструации более 6 месяцев у ранее менструирующей девушки, нормальный уровень гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ, пролактин) в плазме, *индекс массы тела* (ИМТ) не менее 17 и не более 25, отсутствие других тяжелых соматических или психических заболеваний и эндокринных нарушений, а также отсутствие гормонального лечения и приема контрацептивных препаратов в течение не менее 3 месяцев на момент исследования, информированное согласие на участие в исследовании (+согласие родителя).

У всех пациенток собирался подробный анамнез для выявления возможных причин развития аменореи, отмечались особенности пищевого поведения, наличие диет в прошлом или в настоящее время, а также перенесенный стресс и/или депрессия. Проводилось физикальное обследование, расчет ИМТ, оценка полового развития (возраст менархе, характеристика ритма менструаций, гинекологический осмотр). В обследование также входила консультация врача – психотерапевта и психологическое обследование.

Всем девочкам проводилось рутинное гормональное и биохимическое обследование крови. Определялись уровни ЛГ, ФСГ, *эстрадиола* (Э), *пролактина* (ПРЛ), кортизола, *тестостерона* (Т), андростендиона, *дегидроэпиандростерон-сульфата* (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона, АМГ, *тиреотропного гормона* (ТТГ), Т4 св, АТ к ТПО в сыворотке крови. Исследование биохимических показателей крови проведено для оценки метаболических процессов в организме, функции печени, почек, поджелудочной железы, выявления недостаточности микроэлементов.

В психологическое обследование были включены:

- *Тематический Апперцептивный Тест* (ТАТ, карты 1, 2, 5, 6GF, 7GF, 9GF, 13MF, 18GF) [16];
- *Шкала оценки влияния травматического события* (ШОВТС) [23];
- *Методика многофакторного изучения личности* «ММИЛ» [2];
- Шкала измерения уровня личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина.

Для оценки глубинной половой идентичности использовался метод контент-анализа [28, 30], позволяющий увидеть особенности архетипического паттерна мужской/женской половой идентичности в рассказах по картам ТАТ.

Статистическая обработка результатов исследования. Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны с использованием лицензионных программ *Microsoft Excel*, программы *Statistica 10*. Для оценки достоверности различий использовали критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными $p < 0,001$, не достоверными $p > 0,05$. Для сравнения количественных показателей между группами использовали *однофакторный дисперсионный анализ* (ОДА). Достоверно различающиеся данные принимали, если $F_{расч.} > F_{критич.}$, то $p < 0,05$.

Для выявления достоверности различий психологических показателей у пациенток использовался *U-критерий* Манна-Уитни, для анализа частоты встречаемости мужских и женских паттернов в рассказах ТАТ применялся угловой критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение. Из 32 пациенток, включенных в исследование с жалобой на отсутствие менструации, только 26 пациенток с диагнозом вторичная аменорея были включены в исследование. По результатам проведенного гормонального и ультразвукового обследования из исследования были исключены девочки с СПКЯ, а также с гипер- и гипогонадотропной вторичной аменореей (стертая форма дисгенезии гонад; *гипогонадотропный гипогонадизм* (ГГ), за исключением случаев изолированного снижения уровня ЛГ. В соответствии с наличием в анамнезе потери массы тела все пациентки были разделены на 2 группы. В 1 группу вошло 14 девочек со снижением веса в анамнезе на фоне косметической диеты, во 2 группу – 12 пациенток с отсутствием колебаний веса.

Одним из критериев включения в исследование был нормальный ИМТ, которому соответствовали девушки обеих групп, несмотря на значительную величину потери массы тела у девочек из первой группы в анамнезе ($13,07 \pm 6,08$ кг) (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestические особенности пациенток

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=12)
Возраст, годы	16,3±0,73	15,5±1,00*
Возраст менархе	12,7± 1,38	12,4± 0,89
Длительность аменореи (мес)	13,6±5,7	12,3± 7,6
ИМТ, кг/м ²	19,1±1,76	19,7±1,46

Примечание: *p* – достоверность различий показателей групп, где * – $p \leq 0,05$.

Все пациентки имели своевременное менархе, однако 6 (42,8%) пациенток в первой и 5 (41,7%) во второй группах указали на наличие нерегулярных менструаций с менархе (рис.).

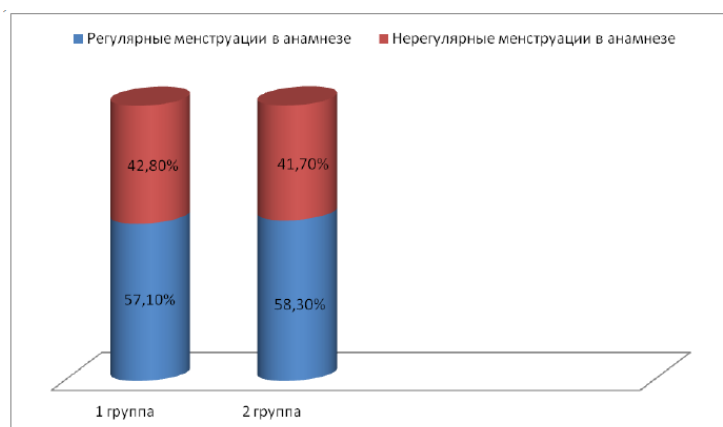


Рис. Особенности становления ритма менструаций у обследованных девочек

Среди девочек первой группы из экстрагенитальной патологии первое место (57,1%) приходится на заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастроэнтерит, хронический колит, хронические запоры), а также половина (50%) девочек страдает хроническими заболеваниями ЛОР-органов (хронический тонзиллит, ангина в анамнезе). У большой доли девочек во второй группе (75%) также отмечаются частые обострения хронического тонзиллита и ангина. Треть пациенток (33,3%) акцентирует внимание на частых головных болях и головокружении.

Таблица 2

Содержание гормонов в сыворотке крови у девочек с аменореей

Параметр	Пациентки с вторичной аменореей	
	На фоне потери массы тела (группа 1)	Постоянная масса тела (группа 2)
	1	2
ЛГ, МЕ/ л	2,2±0,8	4,06±3,6*
ФСГ, МЕ/ л	5,74±2,82	4,62±1,99
Е ₂ , пмоль/ л	94,9±41,6	138,7±50*
ПРЛ, мМЕ/ л	164,3±79,2	237,6±158,8
Кортизол	528,5±145,4	428,6±99,9
Тестостерон	0,75±0,17	1,1±0,61
Андростендион	9,06±4,96	10,58±6,01
17-ОП	3,07±1,18	4,2±2,6
Т ₄ св.	12,04±1,45	13,9±2,02
ТТГ	1,64±0,86	1,69± 1,18
АТ к ТПО	42,2± 51,6	28,5± 44,6

Примечание: *p* – достоверность различий показателей групп, где * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,001$

При оценке гормонального статуса была выявлено достоверно более низкое содержание эстрадиола в плазме ($p < 0,025$) у пациенток 1 группы, а также достоверно более низкий уровень ЛГ в сравнении с девочками из второй группы. Кроме этого, девочек 1 группы отличала гиперкортизолемиа, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также снижение уровней пролактина и тестостерона относительно нормативных значений однако достоверных различий ($p < 0,05$) между двумя группами по этим показателям отмечено не было (табл. 2).

Средние значения биохимических показателей в обеих группах пациенток не различались и соответствовали нормативным значениям.

При ультразвуковом исследовании также не было выявлено достоверных различий между группами.

Результаты сравнительного анализа различий в выраженности личностных черт, полученных при помощи ММИЛ в группах девушек из первой и второй групп, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между группами.

Сравнение данных, полученных по ШОВТС также показывает, что достоверных отличий в выраженности симптомов посттравматического стрессового расстройства нет. Важно отметить, что показатели выраженности симптомов *посттравматического стрессового расстройства* не превышает показателей для группы нормы, которые получены в других исследованиях [23]. Это позволяет сделать вывод о том, что психическая травма не являлась фактором возникновения вторичной аменореи у обследуемых девочек.

Данные шкалы Спилбергера-Ханина показывают, что нет достоверного различия в уровнях ситуативной и личностной тревожности у девочек из групп 1 и 2. Однако необходимо отметить достаточно высокий уровень тревожности у всех обследуемых девушек: в группе 1 выше среднего, а в группе 2 – высокий. Этот результат отражает отмеченную выше повышенную тревожность девушек с вторичной аменореей. Следует указать и на факт повышенного уровня тревожности как характеристику обследуемой возрастной группы, связанный с процессами психосексуального и эмоционального развития [10, 13].

Статистический анализ также не выявил различий между группами по суммарному показателю гендерной идентичности. Однако результат анализа частоты встречаемости мужских и женских паттернов в рассказах ТАТ с применением углового критерия Фишера показал следующее.

Для рассказов карты 2 были обнаружены статистически значимые отличия для мужских паттернов: мужской паттерн значимо чаще встречается в группе 1 ($\varphi = 3,02$; $p < 0,01$). В рассказах на карту 2 обычно звучат темы конфликта с семейным окружением в контексте достижения автономии, давления со стороны родителей. В рассказах карты 5 женские паттерны встречаются чаще в группе 2, чем в группе 1 на уровне тенденции ($\varphi = 2,04$; $0,01 < p < 0,05$). Мужские паттерны в рассказах по этой карте чаще встречаются в группе 1, чем в группе 2 на уровне тенденции ($\varphi = 1,80$; $0,05 < p < 0,01$) и реже – мужские. В рассказах на карту 5 обычно звучат темы, связанные с материнской фигурой, личной интимностью, безопасностью, защищенностью личной жизни от чужих глаз.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у подростков с вторичной аменореей, имевших эпизоды соблюдения косметических диет в анамнезе, есть тенденция к преобладанию мужских паттернов в рассказах на некоторые карты ТАТ, т.е. у них преобладают мужские аспекты гендерной идентичности, более соответствующие противоположному полу, с которыми связаны такие черты как перфекционизм, стеничность, лидерские качества, преобладание желания быть выделенной из многих; кроме того, можно предположить наличие выраженных нарциссических и кастрационных тревог. Девочкам из первой группы также свойственно стремление к идеалу атлетического тела со значительной мышечной массой, к силе, спортивности, обладанию сильной волей, которые отражаются в их поведении, в том числе связанном с питанием, выражающем в том числе отношение к формированию нового (женственного) телесного облика.

Литература

1. Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство. М.: МедПресс-Информ, 2004. 448с.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности: Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. Москва : Издательство «Березин Феликс Борисович», 2011. 320 с.
3. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Батырова З.К. Клинико – патологические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. №3. С. 23–36.
4. Борисенко М.Ю., Уварова Е.В. Клинико-лабораторные и психологические особенности девочек – подростков с различными формами вторичной аменореи // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. №6. С. 14–24.

5. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Краткий учебник / Пер. с нем. Обухова Г.А., Бруенка А.В. М.: Гэотар Медицина, 1999. 376 с.
6. Бронфман С.А. Разработка индивидуально-ориентированной схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей: дис. кан.мед.наук. М., 2011. 162 с.
7. Бронфман С.А., Кудалева Л.М. Вторичная нормогонадотропная аменорея: Этиопатогенетические аспекты негормонального восстановительного лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4 С. 133.
8. Бронфман С.А., Агарков В.А., Кудалева Л.М., Уварова Е.В., Самохвалова К.В. Ларвированная депрессия и атипичные расстройства пищевого поведения у девочек – подростков с вторичной нормогонадотропной функциональной аменореей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. №5. С. 77–86.
9. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / пер. с англ. под ред. Мельниченко Г.А. М.: Издательство БИНОМ, 2010. 464 с.
10. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 1997.
11. Зеленина Н.В., Бескровный С.В., Карпищенко Ж.М., Ильин А.Б. Нейроэндокринные изменения и их роль в патогенезе функциональной гипоталамической аменореи // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. Т.9, №3. С.9–15
12. Калашникова И.В., Орлова В.С., Курганская Г.М. Нарушение менструальной функции в популяции девочек – подростков Белгородской области // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2010. №4, вып. 9. С. 18–26.
13. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: Мед-Пресс. 2001. 532 с.
14. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. 2004. С. 160–175.
15. Левенец С.А., Начетова Т.А. Особенности гонадотропной функции гипофиза у больных при вторичной аменорее в период пубертата // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2014. №5. С. 87–93.
16. Леонтьев Д. Тематический апперцептивный тест. М.: Смысл, 2004.
17. Ли Кеннеди, Ансу Басу. Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход / пер. с англ. под ред. Фадеева В.В. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 304 с.
18. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. М.: Арт-инфо Паблишинг, 2007.
19. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 1 / Пер. с англ. под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. М.: Медицина, 1998. 704 с.
20. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 2 / Пер. с англ. под ред. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. М.: Медицина, 1998. 432 с.
21. Самохвалова К.В., Уварова Е.В., Белоконь И.П. Вторичная нормогонадотропная аменорея у девочек – подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. №2. С. 30–47.
22. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. 256 с.
23. Тарабрина Н.В., Агарков В.А., Калмыкова Е.С., Макачук А.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / под ред. Тарабриной Н.В. СПб.: «Питер», 2001. 268 с.
24. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале 21 века // Акушерство и гинекология. 2006. №1. С. 27–30.
25. Berga S.L., Loucks T.L. The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation // *Minerva Gynecol.* 2005. Vol. 57. P. 45–54.
26. Berga S.L., Yen S.S.C. Reproductive failure due to central nervous system-hypothalamic-pituitary dysfunction. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2004. P. 564–569.
27. Sensitivity to stress-induced reproductive dysfunction linked to activity of the serotonin system / Bethea C.L., Pau F.K.Y., Fox S., [et al.] // *Fertility and Sterility.* 2005. №83. P. 148–155.
28. Cramer Ph. Protecting the self: Defense Mechanisms in Action. N.Y.: Guilford Press, 2006.
29. de Boo H.A., Harding J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006. №46. P. 4–14.
30. May R. A method for studying the development of gender identity. *Developmental Psychology*, 1971.
31. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa ., Warenik-Szymankiewicz A., Genazzani A.R. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations // *Gynec Endocr.* 2008. №1. P. 4–11.
32. Rosen M.P., Cedars M.I. Female reproductive endocrinology and infertility // *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th edition, edited by Gardner DG and Shoback D., McGraw – Hill Companies. 2007. P. 502–561.
33. Von Uexkuell Th. Psychosomatic medicine. Muenchen, Wien, Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1997.
34. Warren M.P., Hagey A.R. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea // *Minerva Gynecol.* 2004. Vol. 56. P. 437–455.

References

1. Aylamazyan EK, Potin VV, Tarasova MA. Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy: Prakticheskoe rukovodstvo [Gynecology from puberty to menopause: A Practical Guide]. Moscow: MedPress-Inform; 2004. Russian.
2. Berezin FB, Miroshnikov MP, Sokolova ED. Metodika mnogostoronnego issledovaniya lichnosti: Struktura, osnovy interpretatsii, nekotorye oblasti primeneniya [Methods multilateral study of personality: the structure, framework of interpretation, some areas of application]. Moscow: Izdatel'stvo «Berezin Feliks Borisovich»; 2011. Russian.
3. Borisenko MY, Uvarova EV, Batyrova ZK. Kliniko – patologicheskie osobennosti vtorichnoy amenorei u devochek-podrostkov pri normogonadotropinemii (analiticheskiy obzor) [Clinico - pathological features of secondary amenorrhea among adolescent girls at normogonadotropinemia (analytical review)]. Reproktivnoe zdorov'e detey i podrostkov. 2014;3:23-36. Russian.
4. Borisenko MY, Uvarova EV. Kliniko-laboratornye i psikhologicheskie osobennosti devochek – podrostkov s razlichnymi formami vtorichnoy amenorei [Clinical and laboratory and psychological characteristics of girls - teenagers with different forms of secondary amenorrhea]. Reproktivnoe zdorov'e detey i podrostkov. 2015;6:14-24. Russian.
5. Broytigam V, Kristian P, Rad M. Psikhosomaticheskaya meditsina [Psychosomatic medicine]: Kratkiy uchebnyk. Per. s nem. Obukhova GA, Bruenka AV. Moscow: Geotar Meditsina; 1999. Russian.
6. Bronfman SA. Razrabotka individual'no-orientirovannoy skhemy vosstanovitel'nogo lecheniya zhenshchin s vtorichnoy normogonadotropnoy amenoreey [The development of individually-oriented scheme of regenerative treatment of women with secondary amenorrhea normogonadotropic] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
7. Bronfman SA, Kudaeva LM. Vtorichnaya normogonadotropnaya amenoreya: Etiopatogeneticheskie aspekty negormonal'nogo vosstanovitel'nogo lecheniya [Secondary amenorrhea normogonadotropic: Etiopathogenic non-hormonal aspects of Rehabilitation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):133. Russian.
8. Bronfman SA, Agarkov VA, Kudaeva LM, Uvarova EV, Samokhvalova KV. Larvirovannaya depressiya i atipichnye rasstroystva pishchevogo povedeniya u devochek – podrostkov s vtorichnoy normogonadotropnoy funktsional'noy amenoreey [Larvirovannaya atypical depression and eating disorders in girls - teenagers with secondary amenorrhea functional normogonadotropic]. Reproktivnoe zdorov'e detey i podrostkov. 2012;5:77-86. Russian.
9. Gardner D, Shobek D. Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya [Basic and clinical endocrinology]. Kniga 1. per. s ang. pod red. Mel'nichenko GA. Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2010. Russian.
10. Druzhinin VN. Eksperimental'naya psikhologiya: Uchebnoe posobie [Experimental Psychology: Textbook]. Moscow: INFRA-M; 1997. Russian.
11. Zelenina NV, Beskrovnyy SV, Karpishchenko ZM, Il'in AB. Neyroendokrinnye izmeneniya i ikh rol' v patogeneze funktsional'noy gipotalamicheskoy amenorei [Neuroendocrine changes and their role in the pathogenesis of functional hypothalamic amenorrhea]. Rossiyskiy vestnik akushera –ginekologa. 2009;9(3):9-15 Russian.
12. Kalashnikova IV, Orlova VS, Kurganskaya GM. Narushenie menstrual'noy funktsii v populyatsii devochek – podrostkov Belgorodskoy oblasti [Violation of menstrual function in a population of girls - teenagers Belgorod region]. Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2010;4(9):18-26. Russian.
13. Mendelevich VD. Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya [Clinical and medical psychology]. Moscow: Med-Press; 2001. Russian.
14. Kochetkov YA. Depressiya i gipotalamo – gipofizarno – nadpochechnikovaya sistema: novye strategii izucheniya [Depression and the hypothalamic - pituitary - adrenal system, new strategy study]. Sovremennye problemy psikiatricheskoy endokrinologii. 2004;160-75. Russian.
15. Levenets SA, Nchetova TA. Osobennosti gonadotropnoy funktsii gipofiza u bol'nykh pri vtorichnoy amenoree v period pubertata [Features gonadotrophic pituitary function in patients with secondary amenorrhea during puberty]. Reproktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa. 2014;5:87-93. Russian.
16. Leont'ev D. Tematicheskii appertseptivnyy test [Thematic Apperception Test]. Moscow: Smysl; 2004. Russian.
17. Li Kennedi, Ansu Basu. Diagnostika i lechenie v endokrinologii [Diagnosis and treatment in endocrinology]. Problemnyy podkhod. per. s angl. pod red. Fadeeva VV. Moscow: Geotar-Media; 2010. Russian.
18. Mosolov SN. Trevozhnye i depressivnye rasstroystva: komorbidnost' i terapiya [Anxiety and depressive disorders: comorbidity and therapy]. Moscow: Ar-tinfo Publishing; 2007. Russian.
19. Reproktivnaya endokrinologiya [Reproductive Endocrinology]. V 2 tomakh. Tom 1. Per. s angl. pod red. Yena SSK, Dzhafe RB. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.

20. Reproductivnaya endokrinologiya [Reproductive Endocrinology]. V 2 tomakh. Tom 2. Per.s angl. pod red. Yena SSK, Dzhaiffe RB. Moscow: Meditsina; 1998. Russian.
21. Samokhvalova KV, Uvarova EV, Belokon' IP. Vtorichnaya normogonadotropnaya amenoreya u devochek – podrostkov [Secondary amenorrhea normogonadotropic girls - teenagers]. Reproductivnoe zdorov'e detey i podrostkov. 2007;2:30-47. Russian.
22. Smulevich AB. Depressii v obshchey meditsine: Rukovodstvo dlya vrachey [Depression in general medicine: a guide for physicians]. Moscow: MIA; 2007. Russian.
23. Tarabrina NV, Agarkov VA, Kalmykova ES, Makarchuk AV. Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa [Workshop on the psychology of post-traumatic stress]. pod red. Tarabrinoy NV. Sankt-Peterburg: «Piter»; 2001. Russian.
24. Uvarova EV. Reproductivnoe zdorov'e devochek Rossii v nachale 21 veka [Reproductive Health Russian girls at the beginning of the 21st century]. Akusherstvo i ginekologiya. 2006;1:27-30. Russian.
25. Berga SL, Loucks TL. The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation. Minerva Ginecol. 2005;57:45-54.
26. Berga SL, Yen SSC. Reproductive failure due to central nervous system-hypothalamic-pituitary dysfunction. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2004.
27. Bethea CL, Pau FKY, Fox S, et al. Sensitivity to stress-induced reproductive dysfunction linked to activity of the serotonin system. Fertility and Sterility. 2005;83:148-55.
28. Cramer Ph. Protecting the self: Defense Mechanisms in Action. N.Y.: Guilford Press; 2006.
29. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gyneacology. 2006;46:4-14.
30. May R. A method for studying the development of gender identity. Developmental Psychology; 1971.
31. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. Gynec Endocr. 2008;1:4-11.
32. Rosen MP, Cedars MI. Female reproductive endocrinology and infertility. Greenspan,s Basic & Clinical Endocrinology, 8th edition, edited by Gardner DG and Shoback D., McGraw – Hill Companies. 2007.
33. Von Uexkuell Th. Psychosomatic medicine. Muenchen, Wien, Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1997.
34. Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. Minerva Ginecol. 2004;56:437-55.

Библиографическая ссылка:

Борисенко М.Ю., Петецкая У.С., Уварова Е.В., Агарков В.А., Бронфман С.А., Шерина Т.Ф. Нарушение гендерной идентичности у девочек-подростков с вторичной аменореей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 7-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/7-9.pdf> (дата обращения: 26.12.2016).

КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ КАК ИНФОРМАЦИОННО-КОРРЕКТИРУЮЩАЯ СИСТЕМА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ
(краткий обзор литературы)

З.А. ВОРОНЦОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Э.Ф. КУДАЕВА

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

Аннотация. Экспериментальные данные представленные в обзоре указывают на важную роль лимфоидной ткани в условиях воздействия на организм различных экстремальных факторов и можно утверждать, что все сопутствующие перестройки происходили на уровне взаимодействия лимфоцитов с тканью-мишенью и связаны с характером внутриклеточных изменений в лимфоцитах, определяющих путь к управляемому изменению патогенеза заболеваний. Полифункциональность тонкой кишки определяет ее участие во многих процессах, сопровождающихся иммунными реакциями, индуцирующими восстановление. Учитывая миграционные способности лимфоидных клеток, расширяются их возможности в получении информации и взаимодействии с другими органами. Они способны обеспечить быструю смену программы нормального развития организма на резервную и наоборот. Топографическая особенность лимфоидного компонента в стенке кишки, одного из защитных барьеров на пути антигенов, позволяет оценить эффект воздействующих факторов. Отмечена важность клеток Панета в некоторых исследованиях, а также плазмочитарная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки, определяющих резистентный характер реагирования тонкой кишки. Таким образом, лимфоидные клетки являются оперативной подсистемой, биологическая суть которой заключается в изменчивости тканей и адаптации ее к условиям окружающей среды.

Ключевые слова: тонкая кишка, лимфоидная ткань, экстремальные факторы.

GUT ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE AS INFORMATION AND CORRECTIVE SYSTEM OF EXTREME CONDITIONS (brief literature report)

Z.A.VORONTSOVA, D.B.NIKITYUK, E.F.KUDAEVA

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

Abstract. The presented experimental data in this review indicate an important role of lymphoid tissue in the conditions of influence on the organism of various extreme factors. It can be argued that all related restructuring occurred at the level of interaction of lymphocytes with target tissue. They are related to the nature of intracellular changes in lymphocytes, defining the way to manage change pathogenesis of diseases. Multifunctionality of small intestine determines its participation in many processes involving immune responses, inducing recovery. Taking into account the migratory ability of lymphoid cells, their ability to obtain information and interaction with other bodies are expanded. They are able to provide a quick change of the normal development of the body's program to back and vice versa. Topographic feature lymphoid component in the intestinal wall as one of the protective barriers in the way of antigens, allows to evaluating the influencing factors effects. It was noted the importance of Paneth cells in some studies, as well as their own plasmacytoid infiltration of the mucous membrane layer defining the character of the small intestine resistant response. Thus, the lymphoid cells are operational subsystem, the biological essence of which lies in the variability of tissue and its adaptation to the environment.

Key words: small intestine, lymphoid tissue, extreme factors.

Актуальным представляется изучение компонентов иммунной системы, участвующих на всех этапах жизнедеятельности в защитных реакциях, обеспечивающих структурную и функциональную целостность организма. Одним из крупных периферических отделов иммунной системы является кишечнo-ассоциированная лимфоидная ткань. Иммунные структуры, ассоциированные со слизистой оболочкой – иммунологически активная ткань. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма ассоциированы со слизистой оболочкой кишки [15]. Она находится в тесном контакте с потоком микробного материала, и служит первым барьером на его пути. Тошная кишка – это отдел тонкой кишки, который занимает промежуточное положение между двенадцатиперстной и подвздошной и с морфологических позиций она отражает основной принцип строения, являясь самым функционально активным отделом, особенно проксимальная часть [6, 21]. Полифункциональность тонкой кишки позволяет ей участвовать во многих

процессах, определяемых иммунными реакциями, индуцирующими восстановление, защиту, а также радиорезистентность [16]. Именно лимфоциты получили статус главных клеток, обеспечивающих иммунный процесс и специфичность иммунных реакций.

Таким образом, слизистая оболочка является информационной системой в функционировании и процессах регуляции тканевого гомеостаза тощей кишки [7].

В тощей кишке представлены преимущественно *B*-клетки, продуцирующие *IgA* и *IgE*. Таким образом, гуморальная секреторная иммунная система слизистой оболочки сосредоточена главным образом в тощей кишке [17].

Концентрация лимфоцитов в лимфоидной ткани определяет скорость и эффективность иммунного ответа, который запускается в результате взаимодействия нескольких типов клеток и поэтому даже незначительное падение концентрации может привести к значительному ослаблению иммунного ответа. Механизмы, регулирующие объем интактной лимфоидной ткани зависят от многих факторов: интенсивности воспалительных и регенераторных процессов, активности соединительной ткани и иммунной системы. Чрезвычайно важна роль цитокинов и адгезивных молекул в процессе расселения лимфоцитов, развитии воспаления и иммунного ответа. Расселение, как и классическая миграция – сложный процесс, обладающий тканевой специфичностью. Тканеспецифические антигены, которые участвуют в расселении, имеют широкое распространение и дают сигнал, определяемый различными хемокинами [4, 22].

Лимфоидные клетки являются оперативной подсистемой, обеспечивающей возможности изменчивости ткани и адаптации к условиям окружающей среды. Есть наглядные доказательства состоятельности лимфоцитов в запуске пролиферации, сопровождающей любые морфогенетические процессы и определяющие характер дифференцировки клеток [3, 20]. Можно констатировать, что лимфоциты осуществляют контроль за постоянством клеточной численности, реагируя как на ее утрату, так и на избыток, располагая свойством ограничивать размножение клеток и уничтожать избыток. Контролируя процессы дифференцировки клеток, лимфоциты обеспечивают сохранность, их качественную сущность, определяя регуляцию гомеостаза и структурную целостность организма [2].

Надо отметить, что гистологи различают у позвоночных в общей сложности около двухсот различных типов клеток. Есть утверждение, что одинаково дифференцированные клетки одного типа в разных частях организма могут быть неэквивалентными. Это предполагает возможность наличия еще большего числа различных субпопуляций циркулирующих тканеспецифических лимфоцитов, регуляторов пролиферации, осуществляющих в организме специальную морфогенетическую функцию [19]. Было описано свойство лимфоцитов индуцировать у здоровых животных специфические особенности морфогенеза патологии, наблюдаемой у доноров лимфоцитов. Это не только перенос сигнала о повреждении того или иного органа, с последующей активацией сигналов к его восстановлению, но и поэтапное воспроизведение у реципиента лимфоцитов такой картины восстановления органа, какая имеет место у донора. Так, на крысах, при воздействии разных факторов, вызывающих анемию (6-часовая гипоксия на высоте 7000 м, введение кобальта, воздействие фенилгидразином), была показана идентичность воспроизведения в организме реципиентов качественно разных в каждом из этих случаев морфологических изменений, которые вызывали морфогенетически активные лимфоциты доноров. Было показано, что лимфоидные клетки доноров после кровопотери, при их однократном введении нормальным реципиентам, передают им все морфологические признаки, отличающие репаративный эритропоэз от физиологического эритропоэза. Показано также, что эти клетки переносят особенности токсической анемии, вызванной у мышей введением марсенита натрия [8].

Однотипные стрессорные нагрузки вызывали у устойчивых (активных) и предрасположенных к стрессу (пассивных) крыс различную динамику изменений содержания нейромедиаторов и нейропептидов в различных структурах головного мозга, т. е. выраженность и продолжительность ответа диффузных лимфоидных образований в стенке тощей кишки на острое эмоциональное стрессорное воздействие также зависела от поведенческой активности (стрессоустойчивости) крыс. Несмотря на однотипный характер ответа лимфоидных структур, их реакция в группе активных крыс, была менее выражена по сравнению с таковой у пассивных животных. У контрольных, поведенчески пассивных крыс по сравнению с активными особями исходно выявлено преобладание клеток лимфоидного ряда на фоне увеличения численности макрофагов и деструктивно измененных клеток, что может свидетельствовать об исходной большей активности иммунной структуры этой группы животных. Острый эмоциональный стресс приводил к истощению функциональных возможностей лимфоидной ткани у поведенчески пассивных, предрасположенных к стрессу крыс, на это указывало резкое снижение количества малых лимфоцитов и плазматических клеток, с которыми связывают выполнение эффекторных функций гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. При этом численность макрофагов и деструктивно измененных клеток у пассивных крыс увеличивалась. В настоящее время с макрофагами связывают не только функции уничтожения дефектных клеток, но и активацию «наивных» лимфоцитов [10].

Среди органов иммуногенеза, лимфоидные образования кишки занимают особое место и в настоящее время доказано, что их роль в формировании иммунного ответа, участие в лимфоцитопоэзе и

рециркуляции лимфоцитов зависит от состава воды, поступающей в органы пищеварения. При проведении наземных экспериментальных исследований, воспроизводящих условия содержания и среду обитания при космических полетах на биоспутнике «Бион М1» было отмечено, что клеточный состав *собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки в ворсинках* (СПВ) экспериментальной группы животных, состоящей из восьми мышей, получающих пастообразный корм, приготовленный из стандартного комбикорма, в состав которого были введены вода (76-78 %) и казеин в качестве загустителя, претерпевает существенные изменения по сравнению с шестью мышами контрольной группы. Сопоставление строения начального отдела стенки тощей кишки у экспериментальных и контрольных мышей не выявило существенных различий, что согласуется с данными других исследователей. Однако, детальный анализ клеточного состава слизистой оболочки тощей кишки показал существенные изменения содержания ряда клеток, происходящие в процессе моделирования условий космического полета животных. При наземном эксперименте, имитирующем полет животных в космосе, в СПВ отмечалось некоторое уменьшение общего содержания клеток (в 1,2 раза), изменений количества лимфоцитов (бластов, больших, средних и малых), а также разрушающихся клеток не выявлено. Число больших и малых лимфоцитов несколько увеличивалось (в 1,6 и 1,4 раза соответственно). На фоне общей сохранности количества лимфоцитов в СПВ обращает на себя внимание резкое уменьшение плазматических клеток (в 2,1 раза в абсолютных цифрах и в 1,8 раза – относительного содержания). Основной причиной уменьшения числа этих клеток является торможение процессов трансформации лимфоцитов. Полученные данные об изменениях клеточного состава собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки у мышей при наземном эксперименте, имитирующем условия космического полета, свидетельствуют о снижении местного гуморального иммунитета в стенке органа и зависят от состава и консистенции, получаемого мышами корма. Более чувствительными структурами кишки являются ворсинки, в которых в значительном количестве исчезают плазмоциты [1].

При дегидратации уменьшилась площадь лимфоидных узелков с герминативными центрами. В одиночных и групповых лимфоидных узелках тонкой кишки изменилось соотношение клеток. На шестые и десятые сутки дегидратации доля макрофагов, лимфоцитов, клеток с конфигурацией митоза, тучных и плазматических клеток значительно уменьшалась в 1,4-4 раза, что указывало на угнетение иммунных реакций [9].

Воздействие алкоголя в пренатальном периоде вызывало значительное изменение строения лимфоидных бляшек тонкой кишки потомства алкоголизованных крыс – это приводило к резким функциональным изменениям иммунного статуса [13]. Пренатальное воздействие этанола на протяжении одного месяца в клеточной популяции *групповых лимфоидных узелков* (ГЛУ) вызывало уменьшение абсолютного числа клеток лимфоидного ряда, макрофагов и плазмоцитов во всех структурно-функциональных зонах органа на всех этапах формирования. Наблюдалась усиленная аргирофилия ретикулярных волокон, их фрагментация и разрыв петель. Отмечалось снижение высоты эндотелиоцитов в посткапиллярных венулах. Пренатальное воздействие тетрациклина приводило к сходным изменениям. Таким образом, пренатальное воздействие алкоголя и лекарственного препарата вызывало значительные изменения строения ГЛУ тонкой кишки и могло привести к выраженным функциональным изменениям иммунного статуса [12].

Характеристика морфологических изменений ГЛУ нелинейных белых крыс, при испытании острого холодового стресса показала, что лимфоидные узелки не имели четких границ и герминативных центров. У всех животных этой группы в лимфоидной ткани ГЛУ наблюдались участки гибели лимфоцитов, коллагенизация соединительной ткани, ее избыточное образование. У части животных была отмечена редукция лимфоидной ткани в пейеровых бляшках [14].

У животных экспериментальной группы, получавших полиоксидоний, на четвертые сутки наиболее активной структурой являлись *пейеровы бляшки* (ПБ). В герминативных центрах *лимфатических узелков* (ЛУ) ПБ было увеличено число малодифференцированных форм клеток по сравнению с контролем в 1,4 раза и количества митотических клеток в 1,2 раза больше, чем в контроле. Через 14 суток после введения полиоксидония отмечалось снижение пролиферативной активности клеток. Так, в герминативных центрах ЛУ отмечалось лишь 48% клеток в состоянии митоза – это в 7 раз меньше, чем в контроле. При этом отмечена высокая плазмочитарная активность в куполе ПБ и возрастало количество зрелых плазматических клеток, а деструктивно измененных и разрушенных клеток – увеличивалось. В герминативных центрах ЛУ их число превышает данные контроля в 1,8 раза [18].

При исследовании отдаленных последствий однократного воздействия малых доз γ -облучения были отмечены морфофункциональные изменения в слизистой оболочке тощей кишки, характеризующиеся барьерным дисбалансом показателей светооптической плотности сиаломуцинового геля и щелочной фосфатазы в энтероцитах тучноклеточной популяции на фоне сильных корреляций, включающих во взаимодействие митотические клетки и интраэпителиальные лимфоциты, степень выраженности которых зависела от дозы и сроков наблюдения. О неблагоприятии гомеостаза информировала лимфоидная ткань образованием лимфоцитарного инфильтрата в эпителии и М-клетках, а также лимфоцитарно-

плазмоцитарного инфильтрата в субэпителиальном слое с формированием лимфоидных узелков, констатирующих усиление антителогенеза [5].

Морфофункциональной мишенью при исследовании воздействия инкорпорированного *обедненного урана* (ОУ) являлась интестинальная система. Топографическая особенность лимфоидного компонента в стенке тонкой кишки, одного из основных защитных барьеров на пути токсических веществ, позволило оценить эффект воздействия ОУ. Были изучены особенности распределения лимфоидной ткани в стенке тощей кишки 150-ти белых лабораторных половозрелых крыс – самцов после однократной инкорпорации водного раствора оксидов ОУ из расчета 0,1 мг на 100 г массы крысы спустя один, три и шесть месяцев. На всем рельефном протяжении эпителиального пласта экспериментальных крыс, от донных отделов крипт до верхушки ворсин, была отмечена миграционная активность *стромальных лимфоцитов* (СЛ) собственного слоя слизистой в эпителий. Помимо интраэпителиальной лимфоидной ткани, обнаружены группировки СЛ. Спустя месяц общее число *интраэпителиальных лимфоцитов* (ИЛ) ворсин достоверно превышало показатели контрольной группы на 20%. В криптах также отмечалось достоверное нарастание общего числа ИЛ в хронодинамике наблюдаемых сроков по сравнению с контролем, но оно было в четыре раза ниже показателей эпителия ворсин и оставалось относительно постоянным. Гиперплазия клеток Панета и плазмоцитарная инфильтрация собственного слоя слизистой подчеркивали резистентный характер реакции тощей кишки. Можно заключить, что постурановый эффект воздействия проявился комплексом изменений, выражающихся клеточной трансформацией, миграционной активностью и некоторой диффузной концентрированностью лимфоидных структурных образований в слизистой оболочке стенки тощей кишки [11].

Таким образом, под действием изменившихся по разным причинам факторов внешней или внутренней среды, в первую очередь, именно в лимфоидной ткани, оперативно и адаптивно реагирующей, возникают определенные сдвиги.

Литература

1. Аминова Г.Г., Сапин М.Р., Ерофеева Л.М. Характеристика клеточного состава собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки у мышей при моделировании условий длительного космического полета // *Морфология*. 2015. Т. 148, № 5. С. 60–64.
2. Бабаева А.Г. Еще раз о морфогенетической, или строительной функции лимфоцитов // *Вестник РАЕН*. 2010. № 4. С. 70–74.
3. Радиопротекторы комбинированных и сочетанных воздействий гетероморфных тканей / Воронцова З.А. [и др.] // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2014. Т. 3, №3(11). С. 28–32.
4. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Иммунные эффекты на воздействие малых доз γ -облучения в эксперименте // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011. № 11. С. 80–81.
5. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Оценка иммунного статуса слизистой оболочки тощей кишки в модельном алгоритме эффектов g-облучения // *Аллергология и иммунология*. 2011. Т. 12, № 1. С. 59.
6. Воронцова З.А., Степанов Д.С. Сравнительная характеристика отделов пищеварительной системы при инкорпорации обедненного урана // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17, № 2. С. 50–52.
7. Воронцова З.А., Проскурякова Е.Е. Кластерный анализ состояния слизистой оболочки тощей и толстой кишки по гистоэнзимологическим показателям в ответ на инкорпорацию обедненного урана // *Вестник новых медицинских технологий*. 2009. Т. 16, № 4. С. 152–153.
8. Геворкян Н.М., Бабаева А.Г. Вариабельность проявления морфогенетической функции лимфоцитов в зависимости от характера и локализации повреждения органа // *Вестник РАЕН*. 2012. № 1. С. 44–47.
9. Гусейнова С.Т. Морфологические изменения в лимфоидных узелках тонкой кишки при дегидратации // *Морфология*. 2011. Т. 138, № 6. С. 44–47.
10. Иванова Е.А. Индивидуальные особенности реакции лимфоидных образований тощей кишки у крыс при стрессорном воздействии // *Морфология*. 2011. Т. 139, № 2. С. 45–48.
11. Кудяева Э.Ф. Динамичность клеток слизистой оболочки тощей кишки при урановой инкорпорации // *Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова*. 2016. Приложение 2. С. 101–102
12. Пугач П.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в норме и после пренатального воздействия этанола // *Морфология*. 2010. Т. 138, № 6. С. 32–36.
13. Реакция лимфоидных бляшек тонкой кишки крыс на пренатальное воздействие алкоголя / Пугач П.В. [и др.] // *Морфология*. 2008. Т. 133, № 2. С. 110.
14. Самоделкин Е.И., Сивакова Л.В., Маткина О.В. Строение групповых лимфоидных узелков у нелинейных белых крыс при остром стрессе // *Морфология*. 2014. Т.145, № 3. С. 170.

15. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммуные и железистые структуры в стенках полых органов человека // Российские морфологические ведомости. 1998. № 1-2. С. 175.
16. Слюсарева О.А., Воронцова З.А. Доза-эффекты однократного γ -облучения и состояние гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки в динамике пролонгированности сроков наблюдения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 39–41.
17. Шишкина В.В., Воронцова З.А. Модифицирующие эффекты отдаленных последствий γ -облучения в диапазоне малых доз // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 308–309.
18. Чава С.В. Иммуные структуры тонкой кишки при введении в организм иммуномодулятора полиоксидония // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С. 148.
19. Berek A.C., Beller V.T. Chu Isolation of Eosinophils from the Lamina Propria of the Murine Small Intestine // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2016. №.1422. P. 213–221. DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_20.
20. Takemura N., Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine // Methods in molecular biology (Clifton, N.J.). 2016. № 1422. P. 181–188. DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_17.
21. Essential Oil Improves Intestinal Morphology and Expression of Tight Junction Proteins Associated with Modulation of Selected Intestinal Bacteria and Immune Status in a Pig Model / Yi Zou [et al.] // BioMed Research International. 2016. P.11. DOI: 10.1155/2016/5436738.
22. Zhang W.D., Wang W.H, Jia S. The Distribution of SIgA and IgG Antibody-Secreting Cells in the Small Intestine of Bactrian Camels (*Camelus bactrianus*) of Different Ages // Public Library of Science. 2016. Vol. 11, № 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0156635.

References

1. Aminova GG, Sapin MR, Erofeeva LM. Kharakteristika kletochnoy sostava sobstvennoy plastinki slizistoy obolochki toshchey kishki u myshyey pri modelirovaniy usloviy dlitel'nogo kosmicheskogo poleta [Characteristics of the cellular composition of the mucosa of the jejunum lamina propria in mice modeling long-term space flight conditions]. Morfologiya. 2015;148(5):60-4. Russian.
2. Babaeva AG. Eshche raz o morfogeneticheskoy, ili stroitel'noy funktsii limfotsitov [Once again on the morphogenetic or construction lymphocyte function]. Vestnik RAEN. 2010;4:70-4. Russian.
3. Vorontsova Z.A. et al. Radioprotektory kombinirovannykh i sochetannykh vozdeystviy geteromorfnykh tkaney [Radioprotectors combined and combined effects heteromorphic fabrics]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2014;3(11):28-32. Russian.
4. Vorontsova ZA, Zyuzina VV. Immunnye efekty na vozdeystvie malykh doz γ -oblucheniya v eksperimente [Immune effects of exposure to low doses of γ -irradiation in the experiment]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2011;11:80-1. Russian.
5. Vorontsova ZA, Zyuzina VV. Otsenka immunnogo statusa slizistoy obolochki toshchey kishki v model'nom algoritme effektiv g-oblucheniya [Evaluation of mucosal immune status of the jejunum in the modeling algorithm effects of g-irradiation]. Allergologiya i immunologiya. 2011;12(1):59. Russian.
6. Vorontsova ZA, Stepanov DS. Sravnitel'naya kharakteristika otdelov pishchevaritel'noy sistemy pri inkorporatsii obednennogo urana [Comparative characteristics of the digestive system in incorporating depleted uranium]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):50-2. Russian.
7. Vorontsova ZA, Proskuryakova EE. Klasternyy analiz sostoyaniya slizistoy obolochki toshchey i tolstoy kishki po gistoenzimologicheskim pokazatelyam v otvet na inkorporatsiyu obednennogo urana [Cluster analysis of the mucous membrane of the state of the jejunum and colon for gistoenzimologicheskim indicators in response to the incorporation of depleted uranium]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):152-3. Russian.
8. Gevorkyan NM, Babaeva AG. Variabel'nost' proyavlenii morfogeneticheskoy funktsii limfotsitov v zavisimosti ot kharaktera i lokalizatsii povrezhdeniya organa [Variability manifestation morphogenetic lymphocyte function depending on the nature and location of organ damage]. Vestnik RAEN. 2012;1:44-7. Russian.
9. Guseynova ST. Morfologicheskie izmeneniya v limfoidnykh uzelnakh tonkoy kishki pri degidratatsii [Morphological changes in lymphoid nodules in the dehydration of the small intestine]. Morfologiya. 2011;138(6):44-7. Russian.
10. Ivanova EA. Individual'nye osobennosti reaktsii limfoidnykh obrazovaniy toshchey kishki u kryys pri stressornom vozdeystvii [Individual features of the reaction of lymphoid formations in the jejunum of rats under stress influences]. Morfologiya. 2011;139(2):45-8. Russian.
11. Kudaeva EF. dinamichnost' kletok slizistoy obolochki toshchey kishki pri uranovoy inkorporatsii [dynamic mucosal cells in the jejunum of uranium incorporation]. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. Akademika Pavlova IP. 2016:101-2. Russian.

12. Pugach PV. Stroenie bryzheechnykh limfaticeskikh uzlov novorozhdennykh krysv v norme i posle prenatal'nogo vozdeystviya etanola [The structure of the mesenteric lymph nodes of newborn rats in norm and after prenatal exposure to ethanol]. *Morfologiya*. 2010;138(6):32-6. Russian.

13. Pugach PV, et al. Reaktsiya limfoidnykh blyashek tonkoy kishki krysv na prenatal'noe vozdeystvie alkogolya [The reaction of lymphoid patches of the small intestine of rats on prenatal exposure to alcohol]. *Morfologiya*. 2008;133(2):110. Russian.

14. Samodelkin EI, Sivakova LV, Matkina OV. Stroenie gruppykh limfoidnykh uzelkov u nelineynykh belykh krysv pri ostrom stresse [Building group of lymphoid nodules in nonlinear white rats under acute stress]. *Morfologiya*. 2014;145(3):170. Russian.

15. Sapin MR, Nikityuk DB. Immunnye i zhelezistye struktury v stenkakh polykh organov cheloveka [Immune and glandular structures in the walls of hollow human organs]. *Rossiyskie morfologicheskie vedomosti*. 1998;1-2:175. Russian.

16. Slyusareva OA, Vorontsova ZA. Doza-effekty odnokratnogo g-oblucheniya i sostoyanie gomeostaza slizistoy obolochki toshchey kishki v dinamike prolongirovannosti srokov nablyudeniya [Dose-effect of single irradiation and homeostasis of the mucous membrane of the jejunum in the dynamics of prolonging the period of observation]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(2):39-41. Russian.

17. Shishkina VV, Vorontsova ZA. Modifitsiruyushchie efekty otdalennykh posledstviy g-oblucheniya v diapazone malykh doz [Modifying effects remote consequences of p-radiation in the range of low doses]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(2):308-9. Russian.

18. Chava SV. Immunnye struktury tonkoy kishki pri vvedenii v organizm immunomodulyatora polioksidoniya [Immune small intestine structure when administered to an immuno polioksidoniya]. *Morfologiya*. 2008;133(2):148. Russian.

19. Berek AC, Beller VT. Chu Isolation of Eosinophils from the Lamina Propria of the Murine Small Intestine. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2016;1422:213-21. DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_20.

20. Takemura N, Uematsu S. Isolation and Functional Analysis of Lamina Propria Dendritic Cells from the Mouse Small Intestine. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2016;1422:181-8. DOI: 10.1007/978-1-4939-3603-8_17.

21. Yi Zou et al. Essential Oil Improves Intestinal Morphology and Expression of Tight Junction Proteins Associated with Modulation of Selected Intestinal Bacteria and Immune Status in a Pig Model. *BioMed Research International*. 2016;11. DOI: 10.1155/2016/5436738.

22. Zhang WD, Wang WH, Jia S. The Distribution of SIgA and IgG Antibody-Secreting Cells in the Small Intestine of Bactrian Camels (*Camelus bactrianus*) of Different Ages. *Public Library of Science*. 2016;11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0156635.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Никитюк Д.Б., Кудяева Э.Ф. Кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань как информационно-корректирующая система экстремальных состояний (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-1.pdf> (дата обращения: 03.10.2016). DOI: 10.12737/21854.

**НЕКОТОРЫЕ МОРФОКЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РАДИОПРОТЕКТИВНОГО
ХАРАКТЕРА МЕЛАНИНОВ
(обзор литературы)**

З.А. ВОРОНЦОВА, А.А. ИВАНОВ, Д.Б. НИКИТЮК, В.А. АВАНЕСОВА

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

Аннотация. По результатам клинико-эпидемиологических обследований пострадавших после радиационных катастроф было констатировано преждевременное старение и возрастание смертности. Морфологические результаты экспериментальных исследований отмечают многообразие неблагоприятных последствий в структурном преобразовании. С целью повышения радиорезистентности организма и результативности защитных мероприятий от воздействующих радиационных факторов необходимо продолжить поиск радиопротективных средств. Наиболее приоритетными считаются природные препараты, не нарушающие и легко адаптирующиеся к процессам метаболизма и транспорта в клеточных структурах, не вызывая сдвигов в других системах. В работе представлены некоторые морфоклинические доказательства радиозащитного эффекта меланинов – полифункциональных пигментов, различных по химической природе и структуре, зависящей от видовой принадлежности организма. Они не токсичны и в тоже время физиологически и фармакологически активны. Научные данные подтверждают уменьшение мутагенного эффекта цитостатиков водорастворимым меланином, полученным из лузги гречихи. Анализ совокупности иммунологических и морфоклинических исследований показал эффективность стимулирующего действия водорастворимого меланина на репродуктивную активность в экспериментальных исследованиях у контрольных и облученных особей. Предпринимаются попытки в достижении быстрого формирования повышенной радиорезистентности и считают, что оптимальным может быть внутривенное введение и применение наномеланинов. Лечебно-профилактическое использование меланинов требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: радиопротекторы, меланины, сперматогенный эпителий.

**SOME MORPHOCLINICAL EVIDENCE ABOUT RADIOPROTECTIVE MELANIN CHARACTER
(literature report)**

Z.A. VORONTSOVA, A.A. IVANOV, D.B. NIKITYUK, V.A. AVANESOVA

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

Abstract. According to the results of clinical and epidemiological surveys of victims after radiation accidents it has been ascertained premature aging and an increase in mortality. Morphological results of experimental studies point out the variety of adverse effects in the structural transformation. To increase radioresistance of the organism and the effectiveness of protective measures from the effects of radiation factors it is necessary to continue the search for radioprotective agents. The top priorities are considered natural medicines that do not violate and easy to adapt to the processes of metabolism and transport cellular structures without causing changes in the other systems. This article presents some evidence about morphoclinical radioprotective effect of melanin - multifunctional pigments different in chemical nature and structure, depending on species of the organism. They are non-toxic and yet physiologically and pharmacologically active. Scientific data suggest a decrease in the mutagenic effect of cytostatics water-soluble melanin derived from buckwheat husks. Analysis of combined immunological and morphoclinical studies have shown the effectiveness of the water-soluble melanin stimulating effect on the reproductive activity in experimental research in the control and irradiated animals. Attempts are being made to achieve rapid formation of increased radioresistance and believe that the best can be the use of intravenous and nano-melanins. Preventive use of melanin requires further research.

Key words: radioprotective, melanin, spermatogenic epithelium.

Значительное ухудшение экологической ситуации практически во всех развитых странах мира в последние десятилетия определяется реальными последствиями катастроф и аварий, а также бурным развитием промышленности.

Результаты клинико-эпидемиологических обследований пострадавших на протяжении более десяти прошедших лет после Чернобыльских событий, испытавших воздействие радиационных факторов показали возрастание смертности, ускорение сроков старения. Факты, полученные в результате экспери-

ментов о закономерностях воздействия малых доз *ионизирующего излучения* (ИИ), не могут объяснить всего многообразия неблагоприятных последствий. Многочисленные клинические проявления радиационных воздействий несомненно отражаются на структурных преобразованиях, вызывая нарушение внутриклеточного метаболизма, поражение генетического материала. Этим определяется чрезвычайная значимость исследований морфофункциональных эффектов ИИ с целью повышения результативности защитных мероприятий.

Гетерогенность тканевых образований определяет индивидуальный уровень чувствительности к радиационному воздействию и характеризует их радиочувствительность. Считается, что наиболее чувствительны к ИИ кроветворная и пищеварительная системы, в том числе репродуктивная, поражение которой имеет особое значение, так как касается не только здоровья, но и существования последующих поколений. Последствия повреждающего воздействия ИИ на репродуктивную систему были изучены как в эксперименте, так и у контингентов, участвовавших в испытаниях ядерного оружия, при инцидентах на АЭС, после атомных бомбардировок в Японии, работников ядерных и других установок, а также в процессе радиотерапии. Установлено, что реакция гонад на облучение зависит не только от типа лучевого воздействия и дозы, но и от возраста индивидуума, его гормонального статуса, степени дифференцировки сперматогенных и поддерживающих клеток. Отмечено, что по мере дифференцировки их резистентность к ИИ возрастает [18].

Нарушения, возникающие в семенниках млекопитающих под воздействием ИИ, объясняется скоростью обновления сперматогенных клеток эпителия, которая имеет непрерывный характер, но с различной радиочувствительностью. Такие качества позволяют считать его удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, которые могут привести к бесплодию [25].

Несмотря на вековой опыт исследований по изучению действия острого и хронического ионизирующего излучения на семенники, эта проблема остается актуальной на современном этапе для медико-биологических исследований, принимая во внимание возникающие морфофункциональные нарушения [14, 20]. Считают, что ИИ вызывает окислительный стресс в сперматогенных клетках семенников [26]. Исследования показали, что высокая скорость митохондриального окисления и радиочувствительность приводит к разобщению в системе сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в эпителиоцитах извитых канальцев семенников, что является патогенетическим обоснованием возникновения существенных нарушений репродуктивной системы при внешнем облучении [2, 23]. Существенное уменьшение числа клеток сперматогенного ряда у человека наступало при однократном общем γ -облучении 0,5-1 Гр, которое является преходящим благодаря сохранности камбиальных клеток. Восстановление сперматогенеза происходило через 68-72 часа, однако, в дальнейшем возрастало число дефектных сперматозоидов. Облучение в дозе 2-4 Гр вызывало необратимую стерильность. Утрата генеративной функции связана с полной гибелью сперматогоний, несмотря на сохранение жизнеспособности организма. Сперматиды и особенно сперматозоиды весьма радиорезистентны повреждаются в последнюю очередь, находясь по существу в состоянии «парабиоза». При дозах γ -облучения до 1 кГр сперматозоиды сохраняли морфологические признаки, подвижность и способность к оплодотворению. Значительной устойчивостью к облучению обладали поддерживающие клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига, поэтому эндокринная и барьерная функции сохранялись. Многократное облучение семенников значительно усугубляло течение пострадиационных поражений, пролонгируя восстановительные процессы. Хроническое лучевое воздействие обычно вызывало более выраженный эффект в половых железах, чем однократное при применении той же суммарной дозы. Это связано с тем, что реакция семенников проявлялась в большей степени на повторное, многократное и хроническое облучение, поэтому их относят к числу органов, в которых происходит кумуляция повреждающего действия радиации. Также установлено, что общее облучение организма вызывало более глубокие изменения в половых железах, чем местное воздействие [14, 16].

Поиск средств химической защиты от поражающего воздействия ИИ ведется с середины прошлого века. С тех пор было синтезировано большое количество препаратов, защищающих организм от острого лучевого поражения, однако из огромного числа радиопротекторов пригодными для человека оказались лишь несколько препаратов, снижающих эффекты высоких доз облучения, и неэффективными при низкоинтенсивном ИИ в условиях хронического воздействия. Кроме того, ни один из традиционных радиопротекторов не способен снизить частоту мутаций, накапливающихся в виде «генетического груза» в популяции [20]. Наиболее приоритетным в этом смысле становится направление по изучению эффектов использования природных препаратов для лечения заболеваний различного генеза. Вызвано это, прежде всего тем, что естественные метаболиты обладают не только высокой специфичностью к отдельным системам клеточного обмена, но и способны легко адаптироваться к системам транспорта через клеточную мембрану. Кроме того, при использовании натуральных компонентов не нарушается регуляция клеточного метаболизма, специфическое воздействие на конкретную систему не вызывает сдвигов в функционировании других, по типу цепной реакции. На фоне широкого использования соединений природного происхождения особое внимание специалистов, работающих в области создания лекарственных

средств, обращено на *меланины* (*M*) – природные клеточные пигменты, относящиеся к группе низкомолекулярных фенольных соединений [3, 6].

Целью настоящего обзора было предоставление доказательств возможного использования меланинов и в частности – водорастворимого, в качестве лечебного и радиопротекторного средства при лучевых поражениях [18].

M определяют окраску кожного покрова и цветовое разнообразие растительных организмов, они различаются по своей химической природе и структуре в зависимости от видовой принадлежности организма. Биохимическая роль *M* в клетке рассматривается с 60-х годов прошлого века. Экспериментальные работы по изучению природы *M* и особенностей их метаболизма выявили полифункциональность этих соединений [9]. Их полимерная структура настолько сложна и разнообразна, что химическое строение природных *M* до сих пор окончательно не установлено, однако фармакологические эффекты исследовались довольно интенсивно. Высокая электронно-акцепторная способность этих пигментов, наличие в высоких концентрациях стабильных свободных радикалов, а также полупроводниковые свойства позволили использовать *M* в пищевой промышленности, медицине, фармакологии. Благодаря особенностям меланинов, которые делают их похожими на молекулярные сита и ионообменные смолы, способности обратимо окисляться и восстанавливаться – обеспечивается защита организма от экстремальных ситуаций [5, 15].

Фармакологические исследования показали, что водорастворимые *M* не являются токсичными и их однократное введение внутрь или внутривнутрибрюшинно в диапазоне 100-3000 мг/кг не вызывало гибели мышей. Введение в течение 15 суток не обнаружило смертельных исходов, не было нарушения общего состояния, патологического изменения внутренних органов и также не зафиксировано канцерогенеза действия [9-11]. При хроническом облучении в течение 20-ти суток беременных крыс в суммарной дозе 1,25 Гр, не сопровождавшемся развитием острой лучевой болезни, ежедневное внутривнутрибрюшинное введение суспензии *M* в крахмальном геле (10 мг/кг) устраняло в постнатальном периоде дефицит соматического развития крысят [11, 13, 17]. Имеются доказательства способности меланина снижать накопление радионуклидов в организме. Блуа, один из крупнейших биофизиков, работавший с *M* считал, что на вопрос, «чем был первый полимер – белком или ДНК, когда-нибудь, возможно, придется ответить – меланином».

Были изучены особенности метаболизма *M* у животных с различным состоянием меланогенеза и установлено, что источником его образования являются меланосомы [5]. Интенсивность образования меланина зависит, в основном, от концентрации тирозина в меланосомах, контролируемой тирозинаминотрансферазой. Автор считает, что тироксин в организме – это промеланин, который в экстремальных условиях способен трансформироваться в *M*, а остатки тироксина после выполнения их основной функции полимеризуются в *M* в качестве регулятора клеточного гомеостаза. Пигментообразование является заключительным этап метаболической функции тироксина при наличии благоприятных для полимеризации условий. При исследовании физиологических и химических особенностей меланиновых пигментов было обнаружено, что полимерные молекулы *M* способны эффективно влиять на ключевые процессы клеточного метаболизма. Помимо своих обычных функций, *M* отводится роль универсальных протекторов при воздействии на клетку физико-химических факторов мутагенной и канцерогенной природы. Все эти удивительные качества меланинов весьма привлекательны и вызывают интерес к их использованию в качестве основных действующих субстанций фармацевтических препаратов [3, 12, 19]. Необходимо отметить, что *M* являются природными эффекторами и поэтому обладают высоким сродством к основным метаболическим системам клетки и при воздействии на определенные обменные процессы не затрагивают другие функциональные системы. Даже немногочисленные исследования показали особенный фармакологический эффект *M*, который необходимо принимать во внимание при разработке новых лекарственных препаратов. Было установлено, что препараты *M* в виде водных суспензий или суспензий в физиологическом растворе, при подкожном или внутримышечном введении, имеют исключительно локальное действие, и они являются более эффективными [9].

Защитный эффект *M* от ИИ убедительно доказан многочисленными экспериментальными работами. Коллектив авторов Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины исследовали меланин гриба *Cladosporium Chidosporioides* на процесс перекисного окисления в системе крови после ионизирующего облучения животных в малых дозах. В Чернобыльской зоне изучали регуляторные возможности *M* грибного происхождения, влияющего на свободнорадикальные процессы в организме. Показано, что длительное воздействие ИИ низкой интенсивности приводило к интенсификации свободнорадикальных процессов в системе крови и отмечено регулирующее влияние меланина на процессы перекисного окисления и синхронизация функционирования супероксиддисмутазы и каталазы в системе крови. Имеются данные, свидетельствующие о проявлении модуляторного эффекта *M* по отношению к ферментам репарации. Исследования по протекторной способности меланиносодержащих микроорганизмов выявило в них наличие практически всех основных механизмов репаративного восстановления ДНК, также показано повышение ДНК-полимеразной и ДНК-

лигазной активностей меланинсодержащих грибов под действием УФ-облучения [21]. Явление радиостимуляции грибов было обнаружено группой исследователей из Нью-Йоркского медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна (2007 г.). Они показали, что три грибка, содержащие пигмент меланин – *Cladosporiumphaerospermum*, *Wangielladermatitidis* и *Cryptococcusneo-formans* – увеличивали биомассу и накапливали ацетат быстрее в среде, где уровень радиации был в 500 раз выше нормального. В условиях радиационного воздействия на клетки *C. neoformans* в течение 20-40 минут, было отмечено изменение химических свойств *M* и возрастание скорости переноса электронов в 3-4 раза по сравнению с обычными клетками. Можно сказать, что грибки превращали энергию γ -облучения в химическую энергию, которая далее использовалась для их роста. Схожий эффект на способность *M* к переносу электронов наблюдался при воздействии неионизирующего излучения. Можно считать вполне объяснимым доминирование меланизированных организмов в некоторых экстремальных местообитаниях, например, в почвах, содержащих радионуклиды. Впрочем, в отсутствии радиации некоторые немеланизированные грибки (мутанты по пути синтеза меланина), растут быстрее меланизированных. Этот феномен объясняется, по видимому, тем, что молекулы *M* мешают прохождению питательных веществ через клеточную стенку гриба и, кроме того, росту препятствуют токсичные промежуточные соединения синтеза *M*. Это соответствует представлению о том, что многие грибы способны синтезировать меланин, но делают это не постоянно, а лишь под воздействием внешних стимулов или на разных стадиях развития [26].

Таким образом, исследования биохимических принципов фармакологического действия одного из природных клеточных пигментов *M* показывает возможность использования его фармакотерапевтического эффекта при лечении заболеваний различного генеза.

Радиозащитный эффект *M*, выделенного из грибка *Gliocephalotrichum* был отмечен исследователями в 2012 г и определен как радиопротектор, модулирующий иммунную систему и повышающий выживаемость, предотвращая окислительный стресс [8].

Было выявлено, что наилучшие эффекты достигаются при использовании *M* в растворенном виде. Причем оптимальным является растворение его в дистиллированной воде из расчета 12,5 мг на 100 мл, с использованием этой воды в качестве питьевой. Именно в данной форме *M* способен оказывать наиболее адекватное радиорезистентное – лечебное действие на фоне уже облученных животных. ИИ в дозах 6,5; 7,0 и 7,5 Гр вызывало развитие костномозговой формы *острой лучевой болезни* (ОЛБ), после которой наблюдалась максимальная гибель мышей. Выживаемость нелеченых животных при наблюдении в течение 30 суток после облучения составила 20%. Лечебное применение *M* с питьевой водой позволило увеличить выживаемость до 40%. В период наибольшего угнетения кроветворения, лечение *M* смягчало вызванные облучением изменения, способствуя его сохранению на более высоком уровне, ускоряя восстановление показателей. На моделях костномозговой формы ОЛБ показано, что применение *M* повышает выживаемость, уменьшает негативное влияние облучения на динамику массы, показатели кроветворения и двигательную активность [7]. Показатель выживаемости является интегральной оценкой влияния *M* на течение ОЛБ. Лечебное действие *M* проявилось в повышении выживаемости до 100%. Эффект достигался при курсовом лечебном приеме внутрь с питьевой водой, из расчета 12,5 мг/100 мл. Лечебная эффективность была клинически зарегистрирована на уровне поддержания массы тела, ориентировочно-двигательной активности и некоторых показателей кроветворения [4].

Исходя из разнообразия физиологических функций *M* в организме, а также с учетом различных видов патологии человека, развивающейся при нарушении пигментного обмена, фармакологи в течение нескольких десятилетий разрабатывают способы получения и медицинского применения экзогенных *M*, в первую очередь микробного и растительного происхождения. На этом пути были получены важные результаты. В частности, установлено радиопротекторное действие *M* при его парентеральном и внутрижелудочном однократном и многократном введении перед облучением [1, 8]. Отмечено уменьшение мутагенного действия циклофосамида препаратом *M* из гречихи [4, 17].

Меланиновые пигменты находят все более широкое применение в косметологии и пищевой промышленности. Достаточно отметить, что они являются составной частью шоколада, гречки, черного хлеба, черных грибов, напитков типа кока-кола и др. Важно отметить определенный парадокс, поскольку они с одной стороны обладают высокой физиологической и фармакологической активностью, а с другой – не токсичны. Одним из объяснений представляется предположение о существовании в организме некоего «депо» связанных *M*, высвобождающихся при определенных физиологических ситуациях.

Меланины естественного микробного, растительного и животного происхождения, нерастворимые в воде, постоянно поступают в организм человека с различными продуктами питания. Многовековой опыт человечества показывает, что такого рода вещества безопасны в качестве пищевых продуктов. Наиболее логичным предположением о причине безопасности физиологически активных веществ естественного происхождения при энтеральном использовании является существование в тканях отложений – «депо», где они находятся в связанном состоянии в виде неактивных меланопротеинов и именно в этой ситуации *M* не являются токсичными [22].

Внимание привлекает водорастворимый *M* из лузги гречихи. Разработчики этого *M*, имеющего статус биологически активной добавки к пище, приписывают ему все положительные свойства, известные для данной группы соединений. Хорошая растворимость позволяет использовать это вещество с питьевой водой.

Необходимо отметить изобретение, которое может быть использовано для повышения репродуктивной активности особей мужского пола. Разработанный способ включает курсовое употребление аутобредных мышей-самцов в качестве питьевой воды *M*, растворенного в дистиллированной воде из расчета 12,5-50 мг на 100 мл. Было выявлено, что именно в данной форме *M* способен оказывать адекватное стимулирующее действие на репродуктивную активность интактных мышей-самцов и мышей со сниженной способностью к оплодотворению после облучения. Констатируется увеличение числа беременностей у интактных мышей с 80 до 86%, у облученных – с 87 до 97%. Иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом *Ki – 67*, клон *B56* при последующем подсчете клеток сперматогенного эпителия определило, что после пятых суток содержания мышей на питьевой воде с *M* наблюдалось достоверное повышение пролиферативной активности, при этом стимулирующий эффект увеличивается через 10 и затем – 15 суток. Анализ совокупности полученных результатов позволил сделать вывод о том, что при приеме внутрь *M* стимулирует репродуктивную активность [9, 10].

Возможность достижения позитивного эффекта с помощью этих веществ при лучевой патологии подтверждается данными об уменьшении мутагенного действия цитостатика – циклофосфида водорастворимым *M*, полученным из лузги гречихи [4, 17]. Позитивные результаты получены и при внутрижелудочном [1] введении нативных меланинов. В частности, установлено, что многократное введение мышам суспензии черных грибов перед облучением повышало их радиорезистентность. Вполне вероятно, что для достижения быстрого формирования повышенной радиорезистентности, оптимальным может быть внутривенное введение и применение водорастворимых форм в виде наномеланинов. Такие попытки уже предпринимаются [24]. Для формирования повышенного уровня радиорезистентности на длительный период, по-видимому, наиболее целесообразно курсовое введение, создание некоего «депо» из нативных меланопротеинов. Оптимизация условий лечебно-профилактического применения меланинов требует дальнейших фармакологических исследований.

Следует разграничить фармакологические подходы в исследовании биомедицинских свойств натуральных *M*, входящих в состав пищевых продуктов, и выделенных из них щадящими физико-химическими методами, а с другой стороны – *M* с измененными в результате воздействия агрессивных веществ физико-химическими свойствами и структурными вариациями. Водорастворимые *M*, предназначенные как для энтерального, так и для парентерального введения, нельзя рассматривать как биологически активные добавки к пище. Напротив, к ним должны быть применены требования по стандартизации, доклиническому и клиническому изучению, регламентированные для новых фармакологических веществ.

Литература

1. Влияние растительного меланинового пигмента на кластогенные эффекты химических мутагенов у мышей / Алексеева Т.Н., Орещенко А.В., Куликова А.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. №6. С. 51–61.
2. Аль Меселмани М.А. Энергетический обмен в семенниках // Военная медицина. 2013. №4. С. 94–101.
3. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Сравнительный анализ модулирующих эффектов при воздействии на организм ЭМИ КВЧ в сочетании с введением стволовых клеток и фитомеланина // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 194–197.
4. Уменьшение мутагенного действия циклофосфида препаратом меланина из гречихи / Барабой В.А., Дурнев А.Д., Орещенко А.В. [и др.] // The Ukrainian Biochemical Journal. 2004. Т 76, №5. С. 148–150.
5. Борщевская М.И., Васильева С.М. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов // Вопросы медицинской химии. 1999. Т.45, № 1. С. 13–24.
6. Бушманов А.Ю., Иванов А.А., Андрианова И.Е., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Дорожкина О.В. Противолучевые свойства меланина // Саратовский медицинский журнал. 2014. Т.10, №4. С. 828–832.
7. Фармакологические свойства эномеланиновых пигментов. Жеребин Ю.М., Бондаренко Н.А., Макан С.Ю. [и др.] // Доклады АН УССР. 1984. №3. серия 5. С. 64–67.
8. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Булынина Т.М., Дорожкина О.В., Мальцев В.Н., Ставракова Н.М., Шальнова Г.А., Бушманов А.Ю. Фармакологические эффекты меланина у облученных мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2006. № 5. С. 5–11.

9. Иванов А.А., Воронцова З.А., Булынина Т.М., Аванесова В.А., Утина Д.М., Одинцов А.В., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Назаров В.Б. Способ повышения репродуктивной активности мышей самцов в эксперименте. RU 2 587 778 С. 2015
10. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка радиозащитного действия меланина на соматическое развитие при облучении в антенатальном периоде онтогенеза // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, №6. С. 684–689.
11. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка нейроэмбриопрокторных свойств меланина при облучении в антенатальном периоде развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, №6. С. 690–695.
12. Исаева Н.М., Купеев В.Г., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Применение корреляционно-регрессивного анализа для исследования активности свободно-радикальных процессов под воздействием электромагнитного излучения, введения фитомеланина и стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 48–50.
13. Конопля Е.Ф., Федосенко О.Л. Отдаленные эффекты внешнего облучения репродуктивной системы половозрелых крыс-самцов // Проблемы здоровья и экологии. 2008. № 18. С. 117–119.
14. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей / Мосcэ И.Б., Кострова Л.Н., Дубовик Б.В. [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39, №2-3. С. 325–333.
15. Огарков Б.Н., Самусенок Л.В. Способ получения пигмента-красителя из растительного сырья. Патент RU2215761 C09861, 2003.
16. Плотникова С. И., Мосcэ И.Б. Влияние меланина на мутационный процесс, индуцированный ионизирующей радиацией в половых клетках животных В кн.: Тез. докл. 4 Всесоюзный симпозиум по фенольным соединениям. Ташкент, 1982. С. 37–38.
17. Попов Е.Г., Конопля Е.Ф., Бансцкин Н.В. Роль исходного состояния ткани коры надпочечников в результате действия внешнего облучения на её структуру-функциональное состояние и андроген рецепторное взаимодействие // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 1. С. 46–50.
18. Котенко К.В., Андрианова И.Е., Ворожцова С.В., Иванов А.А., Северюхин Ю.С., Дорожкина О.В., Абросимова А.Н., Бушманов А.Ю., Ставракова Н.М., Булынина Т.М. Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте. RU 2551619, 2012.
19. 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. №1. С. 92–95.
20. Dadachova E., Bryan R.A., Huang X., Moadel T., Schweitzer A.D., Aisen P., Nosanchuk J.D., Casadevall A. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi // PLoS ONE. 2007. №2. P. 457. DOI:10.1371/journal.pone.0000457.PMID 17520016.
21. Dadachova E., Casadevall A. Oral administration of melanin for protection against radiation PCT // Int. Appl. 2012. WO 2012129047 A1 20120927.
22. Testicular function in eight patients with seminoma after unilateral orchidectomy and radiotherapy / Freund I. [et. al] // International Journal Of Andrology. 2008. Vol. 10, № 2. P. 447–455.
23. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their upregulation by radiation / Ji-Sun Parkb [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2002. Vol. 296, №2. P. 337–342.
24. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (Macaca fascicularis) / Kamischke A. [et al.] // J. Endocrinology. 2003. Vol. 179, № 2. P. 183–194.
25. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model / Kunwar A., Adhichary B., Jayakumar S. [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012. V. 264, №2. P. 202–211.
26. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer / Schweitzer A.D., Revskaya E., Chu P. [et al.] // Int. J. Radiat. oncol. Biol. phys. 2010. V.78, №5. P. 1494–1502.

References

1. Alekseeva TN, Oreshchenko AV, Kulikova AV, et al. Vliyanie rastitel'nogo melaninovogo pigmenta na klastogennyye efekty khimicheskikh mutagenov u myshey [Effect of vegetable melanin pigment in the clastogenic effects of chemical mutagens in mice]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2001;6:51-61. Russian.
2. Al' Meselmani MA. Energeticheskiy obmen v semennikakh [Energy metabolism in the testes]. Voennaya meditsina. 2013;4:94-101. Russian.
3. Alieva DO, Ivanov DV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Sravnitel'nyy analiz moduliruyushchikh effektov pri vozdeystvii na organizm EMI KVCh v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok i fitomelанина [Comparative analysis of the effects of modulating the body when exposed to

EMR EHF in conjunction with the administration of stem cells and fitomelanina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;1:194-7. Russian.

4. Baraboy VA, Durnev AD, Oreshchenko AV, et al. Umen'shenie mutagennogo deystviya tsiklofosfamidnogo preparata melanina iz grechikhi [Reduction of the mutagenic effect of cyclophosphamide preparation of melanin from buckwheat]. The Ukrainian Biochemical Journal. 2004;76(5):148-50. Russian.

5. Borshchevskaya MI, Vasil'eva SM. Razvitie predstavleniy o biokhimi i farmakologii melaninovykh pigmentov [The development of ideas about the biochemistry and pharmacology of melanin pigments]. Voprosy meditsinskoy khimii. 1999;45(1):13-24. Russian.

6. Bushmanov AY, Ivanov AA, Andrianova IE, Stavrakova NM, Bulynina TM, Dorozhkina OV. Protivoluchevye svoystva melanina [Radioprotective properties of melanin]. Saratovskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;10(4):828-32. Russian.

7. Zherebin YM, Bondarenko NA, Makan SY, et al. Farmakologicheskie svoystva enomelaninovykh pigmentov [The pharmacological properties of this pigment melanin]. Doklady AN USSR. 1984;3:64-7. Russian.

8. Ivanov AA, Andrianova IE, Bulynina TM, Dorozhkina OV, Mal'tsev VN, Stavrakova NM, Shal'nova GA, Bushmanov AY. Farmakologicheskie efekty melanina u obluchennykh myshey [Pharmacological effects of melatonin in irradiated mice]. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2006;5:5-11. Russian.

9. Ivanov AA, Vorontsova ZA, Bulynina TM, Avanesova VA, Utina DM, Odintsov AV, Bushmanov AY, Samoylov AS, Ushakov IB, Nazarov VB. Sposob povysheniya reproduktivnoy aktivnosti myshey samtsov v eksperimente [A method of increasing reproductive activity in male mice in the experiment.]. RU 2 587 778 C. 2015 Russian.

10. Izmet'eva OS, Dubovik BV, Zhavoronkov LP. Eksperimental'naya otsenka radiozashchitnogo deystviya melanina na somaticheskoe razvitie pri obluchenii v antenatal'nom periode ontogeneza [Experimental Evaluation of radioprotective effect of melanin on somatic development when irradiated in the antenatal period of ontogenesis]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2007;47(6):684-9. Russian.

11. Izmet'eva OS, Dubovik BV, Zhavoronkov LP. Eksperimental'naya otsenka neyroembrioprotektonnykh svoystv melanina pri obluchenii v antenatal'nom periode razvitiya [Experimental evaluation of the properties of melanin neuroembrioprotektonnykh when irradiated in the antenatal period of development]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2007;47(6):690-5. Russian.

12. Isaeva NM, Kupeev VG, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA. Primenenie korrelyatsionno-regressivnogo analiza dlya issledovaniya aktivnosti svobodno-radikal'nykh protsessov pod vozdeystviem elektromagnitnogo izlucheniya, vvedeniya fitomelanina i stvolovykh kletok [The use of correlation and regression analysis to study the activity of free-radical processes under the influence of electromagnetic radiation, and the introduction of stem cells fitomelanina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:48-50. Russian.

13. Konoplya EF, Fedosenko OL. Otdalennyye efekty vneshnego oblucheniya reproduktivnoy sistemy polovozrelykh krysov [Long-term effects of external exposure of the reproductive system of mature male rats]. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2008;18:117-9. Russian.

14. Mosse IB, Kostrova LN, Dubovik BV, et al. Vliyanie melanina na mutagennoe deystvie khronicheskogo oblucheniya i adaptivnyy otvet u myshey [Influence of melanin on the mutagenic effects of chronic exposure and adaptive response in mice]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 1999;39(2-3):325-33. Russian.

15. Ogarkov BN, Samusenok LV. Sposob polucheniya pigmenta-krasitelya iz rastitel'nogo syr'ya [A method for producing a dye-pigment from plants]. Patent RU2215761 S09861. 2003. Russian.

16. Plotnikova SI, Mosse IB. Vliyanie melanina na mutatsionnyy protsess, indutsirovannyy ioniziruyushchey radiatsiey v polovykh kletkakh zhivotnykh [Influence of melanin on the mutation process induced by ionizing radiation in the sex cells of animals] V kn.: Tez. dokl. 4 Vsesoyuznyy sippingozium po fenol'nykh soedineniyam. Tashkent, 1982. Russian.

17. Popov EG, Konoplya EF, Banstskin NV. Rol' iskhodnogo sostoyaniya tkani kory nadpochechnikov v rezul'tate deystviya vneshnego oblucheniya na ee strukturu-funktsional'noe sostoyanie i androgen retseptornoe vzaimodeystvie [The role of the initial state of the tissue of the adrenal cortex as a result of external exposure on its structure and functional state and androgen receptor interaction]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2005;45(1):46-50. Russian.

18. Kotenko KV, Andrianova IE, Vorozhtsova SV, Ivanov AA, Severyukhin YS, Dorozhkina OV, Abrosimova AN, Bushmanov AY, Stavrakova NM, Bulynina TM. Sposob profilaktiki i lecheniya ostroy luchevooy bolezni v eksperimente [A method of prevention and treatment of acute radiation syndrome in the experiment.]. RU 2551619. 2012. Russian.

19. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Koronatera combined with laser phoresis fitomelanina with angina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92-5. Russian.

20. Dadachova E, Bryan RA, Huang X, Moadel T, Schweitzer AD, Aisen P, Nosanchuk JD, Casadevall A. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi. *PLoS ONE*. 2007;2:457. DOI:10.1371/journal.pone.0000457.PMID 17520016.

21. Dadachova E, Casadevall A. Oral administration of melanin for protection against radiation PCT. *Int. Appl.* 2012. WO 2012129047 A1 20120927.

22. Freund I, et. Al. Testicular function in eight patients with seminoma after unilateral orchidectomy and radiotherapy. *International Journal Of Andrology*. 2008;10(2):447-55.

23. Ji-Sun Parkb, et al. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their upregulation by radiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002;296(2):337-42.

24. Kamischke A, et al. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). *J. Endocrinology*. 2003;179(2):183-94.

25. Kunwar A, Adhichary V, Jayakumar S, et al. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;264(2):202-11.

26. Schweitzer AD, Revskaya E, Chu P, et al. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer. *Int. J. Radiat. oncol. Biol. phys.* 2010;78(5):1494-502.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Иванов А.А., Никитюк Д.Б., Аванесова В.А. некоторые морфоклинические доказательства радиопротективного характера меланинов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-2.pdf> (дата обращения: 12.10.2016). DOI: 10.12737/22219.

**КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА
(обзор литературы)**

Д.В. ИВАНОВ, Д.О. АЛИЕВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В обзоре приведены данные о темпах развития клеточных технологий в мире, о значимости математического моделирования при анализе физиологических и патологических процессов. Приведены сведения о воздействии на организм электромагнитного излучения крайневых частот, заключающиеся в позитивной динамике показателей перекисного окисления липидов, антиокислительной активности плазмы, активации антикоагулянтной системы. Определено влияние на экспериментальную гипоплазию костного мозга, возможность синергетического действия с фитомеланином, стволовыми клетками. Описано применение математического моделирования при анализе свободного радикального окисления и регуляции агрегатного состояния крови. Уточнены механизмы свертывания и противосвертывания крови. Определена значимость математического моделирования при анализе размножения стволовых клеток. Приведены сведения о значимости гармонических соотношений в живых системах (числа Фибоначчи, вурфы, золотое сечение).

Ключевые слова: стволовые клетки, фитомеланин, электромагнитные поля крайневых частот, свободнорадикальное окисление, регуляция агрегатного состояния крови, гармонические соотношения.

**CELL TECHNOLOGIES FROM THE POINT OF SYSTEM ANALYSIS AND SYNTHESIS
(literature report)**

D.V. IVANOV, D.O. ALIEVA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. The review presents data on the rate of development of cell technology in the world, on the importance of mathematical modeling in the analysis of physiological and pathological processes, as well as data on the impact of electromagnetic radiation of extremely high frequency to the body, consisting of the positive dynamics of indices of lipid peroxidation, antioxidant plasma activity, activation of anticoagulant systems. It was revealed the influence of an experimental bone marrow hypoplasia, the possibility of synergistic action with phytomelanin, stem cells. There is the description of the application of mathematical modeling in the analysis of free radical oxidation in the regulation of blood aggregation and the mechanisms of coagulation and anticoagulation of blood. It was determined the importance of mathematical modeling in the analysis of propagation of stem cells. The review presents the information about the importance of harmonious relations in living systems (Fibonacci numbers, Wurf, the golden ratio).

Key words: stem cells, phytomelanin, electromagnetic fields of extremely high frequency, free radical oxidation, regulation of blood aggregation, harmonic ratio.

Клеточные технологии (КТ) бурно развиваются в мире и в России. После получения Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2012 г. Джоном Б. Гордоном из Великобритании и Синъей Яманакой из Японии, разработавших методику перепрограммирования фибробластов в недифференцированные индуцированно-полипотентные *стволовые клетки* (СК), – был получен новый импульс в развитии КТ [8-10].

Математическое моделирование как нормальных физиологических, так и патологических процессов является в настоящее время одним из актуальных направлений в медицинских научных исследованиях. При этом особую значимость методы математического моделирования приобретают в исследованиях влияния *электромагнитных полей* (ЭМИ) и излучений на клетки [25, 28-30, 32].

В отечественной и зарубежной литературе описывается действие на организм ЭМИ *крайне высоких частот* (КВЧ), позволяет сделать вывод о том, что ЭМИ КВЧ обладает мощным модулирующим эффектом как на саногенные реакции, так и на возникновение и развитие патологии в различных органах и системах. Исследования по влиянию ЭМИ КВЧ на функциональные системы организма показывают, что при воздействии ЭМИ КВЧ на здоровый организм происходит усиление активности коагулянтов и оксидантов и снижение активности антикоагулянтов и антиоксидантов, что приводит к развитию гипер-

коагуляции и интенсификации *перекисного окисления липидов* (ПОЛ). Воздействие ЭМИ КВЧ на пациентов со стенокардией ведет к усилению активности антикоагулянтов, что приводит к снижению уровня свертываемости крови, а в работах Чуян Е.Н. и соавт. (2006-2008 гг.) указывается на увеличение активности антиоксидантной системы организма [3, 33, 34].

Сочетанное воздействие двух модулирующих факторов – СК и ЭМИ КВЧ – в настоящее время является малоизученным. Описана теоретическая возможность управления дифференцировкой СК воздействием ЭМИ КВЧ, приводятся результаты исследований, согласно которым ЭМИ КВЧ может оказывать модулирующее воздействие на пролиферацию СК нативного и криоконсервированного костного мозга.

Описаны результаты экспериментальных исследований, посвященных влиянию внешних разностотных, в частности, КВЧ-воздействий на биологические объекты с гипоплазией костного мозга, возможностей их модуляции *фитомеланином* и СК. Выявлены при помощи математического аппарата закономерности эффектов, обусловленных влиянием СК, *фитомеланина* и КВЧ-излучения на течение экспериментальной гипоплазии красного костного мозга [1].

СК обладают отличительными от других клеток свойствами, а именно: они недифференцированные, незрелые, способны к пролиферации, самообновлению, превращению в дифференцированные клетки и регенерирующие ткани и, особенно важно, что при делении они всегда дают себе подобную клетку. Имеются два основных вида клеток: *эмбриональные* и *неэмбриональные*, к которым относятся, например фетальные клетки. *Эмбриональные* СК (ЭСК) являются плюрипотентными, потому что они могут дифференцироваться во все типы клеток. В отличие от них – *неэмбриональные* СК являются мультипотентными, так как их потенциал дифференцироваться в различные типы клеток ограничен. Также различие между ними – в превалировании и большем потенциале к спонтанной дифференцировке у *эмбриональных*, чем у *неэмбриональных* клеток [31].

В последние десятилетие активно разрабатывается возможность применения в клинической медицине КТ, на которые возлагаются большие оптимистические надежды в лечении заболеваний считавшихся ранее не излечимыми. Взлёт научного интереса к данной теме стал возможен после получения ЭСК в 1998 году (Thomson J.A. et al., 1998).

Изолированное и сочетанное воздействие в разных комбинациях СК, ЭМИ КВЧ и *фитомеланина* на организм с экспериментальной гипоплазией *красного костного мозга* (ККМ) обладает модулирующим эффектом на усиление активности антиоксидантов и антикоагулянтов, а также на ослабление активности оксидантов и коагулянтов.

Изолированное воздействие СК, ЭМИ КВЧ и *фитомеланина* на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладает слабым модулирующим эффектом на восстановление активности *свободнорадикального окисления* (СРО) и системы *регуляции агрегатного состояния крови* (РАСК). Базовые лабораторные показатели в случае данных вариантов воздействия далеки от нормальных значений. Слабый модулирующий эффект исследуемых факторов коррелирует с усилением или отсутствием их влияния на зависимость между лабораторными показателями и созданием более равновесной системы. Поэтому, данные факторы не могут быть применены в качестве самостоятельных методов коррекции нарушений показателей СРО и системы РАСК в организме, особенно, подверженном введению цитостатиков [2].

Сочетанное воздействие СК и ЭМИ КВЧ, СК и *фитомеланина*, а также сочетанное воздействие СК, ЭМИ КВЧ и *фитомеланина* на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладает сильным модулирующим эффектом на активность СРО и системы РАСК. Базовые лабораторные показатели в случае данных вариантов воздействия практически достигают нормальных значений. Сильный модулирующий эффект исследуемых факторов коррелирует с ослаблением их влияния на зависимость между лабораторными показателями и созданием неравновесной системы. Таким образом, данные факторы могут быть применены в качестве самостоятельных методов коррекции нарушений показателей СРО и системы РАСК в организме, подверженном введению цитостатиков.

Экспериментальная гипоплазия ККМ, моделируемая путем введения цитостатиков, представляет собой неравновесную систему вследствие продолжающейся гибели клеток.

Изолированное воздействие СК, ЭМИ КВЧ и *фитомеланина*, а также сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и *фитомеланина* на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ приводит к значительному уменьшению или к остановке процессов гибели клеток, в то же время уровень пролиферации и дифференцировки клеток по-прежнему невелик, поэтому такая система находится в состоянии равновесия. *Сочетанное* воздействие СК и ЭМИ КВЧ, СК и *фитомеланина*, а также сочетанное воздействие СК, ЭМИ КВЧ и *фитомеланина* на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ характеризуется активной пролиферацией и дифференцировкой клеток, поэтому такая система находится в неравновесном состоянии.

Механизм восстановления уровня СРО и системы РАСК посредством первичного восстановления клеточного субстрата является наиболее эффективным, другие механизмы (прямое воздействие на активность антиоксидантов и антикоагулянтов) могут рассматриваться лишь как вспомогательные [22].

Разработка методов математического моделирования различных патологических процессов, состояний и заболеваний ведется очень активно, что отражено во множестве публикаций. Методы математического моделирования широко применяются в описании процессов СРО и РАСК. Общей целью данных исследований было выявление и анализ механизмов регуляции свертывания крови при помощи математических моделей.

Предложены оригинальные математические модели свертывания крови, количественно описывающие процесс свертывания, как в гомогенной, так и в пространственной экспериментальных постановках. В качестве объекта моделирования были выбраны две экспериментальные модели гемостаза. Первой моделью был тест генерации тромбина, в котором свертывание в плазме или в цельной крови активируется *тканевым фактором* (ТФ) и регистрируется изменение активности тромбина со временем. Второй моделируемой системой была разработанная в лаборатории физической биохимии ГНЦ РАМН методика по исследованию пространственного формирования фибринового сгустка в тонком, не перемешиваемом слое рекальцифицированной плазмы при активации свертывания монослоем клеток, экспрессирующих ТФ. Практическое применение разработанной модели заключалась в том, что с ее помощью автором был проведен анализ чувствительности и информативности теста генерации тромбина, показано различие механизмов работы внутреннего и внешнего путей в фазе распространения свертывания. Установлено, что активированный фактор X производится внутренней теназой, тогда как фактор IX активируется по внешнему пути и распространяется в пространстве путем диффузии, оценен вклад ТФ-зависимого и ТФ-независимого механизмов действия препаратов в нормализацию генерации тромбина в плазме больных гемофилией и показано, что при физиологических условиях главным является вклад ТФ-независимого механизма. Представлено теоретическое обоснование терапевтической эффективности больших доз препаратов, был предсказан эффект локализации фибринового сгустка в присутствии тромбомодулина, подтвержденный экспериментом.

Было экспериментально показано, что фактор VIIIa связывает фактор X на фосфолипидных мембранах и регулирует его доставку к ферменту в реакции, катализируемой внутренней теназой, предложен механизм регуляции внешнего пути свертывания крови ингибитором пути тканевого фактора. Были разработаны алгоритмы анализа сложных сетей биохимических реакций, основанный на применении функционально-ориентированного анализа чувствительности в комбинации с анализом временной иерархии процессов в системе, построена детальная математическая модель свертывания крови, превосходящая существующие аналоги корректностью описания биохимии свертывания и успешно прошедшая тестирование сравнением с большим набором экспериментальных данных.

Построенные модели описывают процессы свертывания крови либо в точечной, либо в пространственной системе. В частности, вариант модели для свертывания в точечной системе представляет собой систему из 24 обыкновенных уравнений, выписанных на основании закона действующих масс. Переменными модели служат концентрации шести ферментов (факторы VIIa, IXa, Xa, IIa, XIa, активированный протеин C), шести зимогенов (факторы VII, IX, X, II, XI, протеин C), двух активных кофакторов (Va, VIIIa) и двух их предшественников (V, VIII). А также – двух стехиометрических ингибиторов (AT-III и *TFPI*), трех белков других классов (*TF*, фибрин, фибриноген) и трех комплексов (VIIa-*TF*, VII-*TF*, Xa-*TFPI*). Для некоторых видов расчетов в модель включались иные компоненты: тромбомодулин, комплексы и реакции с его участием; активация тромбоцитов. При построении модели сначала описывались отдельные реакции и простые системы из нескольких очищенных белков, вплоть до достижения согласия с экспериментом. Затем моделируемые системы постепенно усложнялись, постоянно сопоставляясь с экспериментом. Диапазон параметров модели ограничивался экспериментально измеренными значениями. В точечном случае математическая модель интегрировалась численно с использованием солвера *ode45* в *MATLAB*, версия *R2008a* (*The MathWorks, Natick, MA, USA*). Задача интегрирования системы уравнений в частных производных решалась вложенным методом Рунге-Кутты-Фельберга порядка 2(3). Численная схема реализована с помощью программы, написанной на *Watcom C/C++ 10.0*. [21].

С использованием математических моделей и экспериментальных данных выявлен механизм и динамика порогового поведения системы свертывания крови. Экспериментально показана новая роль фактора VIII в регуляции доставки субстрата к ферменту в комплексе внутренней теназы, впервые построена детальная модель мембранно-зависимой реакции, катализируемой комплексом внутренней теназы, выявлен механизм, с помощью которого внутренняя теназа регулирует пространственную динамику свертывания крови, теоретически предсказана и экспериментально обнаружена локализация пространственного роста тромба *in vitro*. С помощью математического моделирования выявлен новый режим регуляции внешнего пути ингибитором пути ТФ. Путем теоретических и экспериментальных исследований влияния препаратов на динамику свертывания крови пациентов с гемофилией А – *in vitro* установлены зависимости их эффективности от дозы, выявлены механизмы действия, предложены стратегии по оптимизации терапии, показано, что в системе свертывания крови могут быть идентифицированы шесть функциональных модулей и соответствующих им функций.

Работы [5, 24] посвящены математическому моделированию патогенетических взаимосвязей между показателями СРО и системы РАСК в случае воздействия на организм ЭМИ КВЧ без экранирования и с экранированием биологического объекта шунгитом с использованием системы дифференциальных уравнений. В данных исследованиях проводился корреляционный анализ между базовыми лабораторными показателями СРО и системы РАСК, составлялись уравнения множественной регрессии, после чего были построены поверхности регрессии и математические модели. В итоге были получены корреляционные зависимости, свидетельствующие о существовании патогенетической зависимости между высокой активностью коагулянтов и высокой активностью процессов ПОЛ. Методы математического моделирования позволили подтвердить эти зависимости [19].

Попытки применения математического моделирования использования КТ в биомедицине проводились в 80-х гг. XX века. Описываются математические модели восстановления клеток от радиационного поражения – модели восстановления клеток при остром облучении и метод уменьшения эффективной дозы, общая модель восстановления при произвольных условиях облучения, специальные случаи общей модели. Это – модель восстановления при фракционировании, модель восстановления при пролонгированном облучении, а также модель восстановления при облучении короткоживущим изотопом. Данные исследования показали, что восстановление в клетках можно рассматривать как специальный случай схемы массового обслуживания. Исходя из полученных математических моделей предложено описание восстановления лучевых повреждений в клетках, базирующееся на следующих положениях:

- восстановление осуществляется отдельными каналами (свойство дискретности);
 - каждый канал может восстанавливать только одно повреждение (ординарность);
 - все каналы фактически одинаковые и работают однотипно (однородность);
 - восстановление каждого повреждения происходит независимо от восстановления отдельных повреждений (независимость);
 - некоторые повреждения, возникнув, оказываются устойчивыми и восстановлению не поддаются.
- В работе каналов восстановления возможны случайные отказы (вероятностный характер функционирования канала);
- не восстановленные повреждения вместе с устойчивыми повреждениями образуют необратимый компонент радиационного поражения.

Математическому моделированию динамики селективного размножения клонообразующей популяции аномальных клеток в культуре СК человека посвящены работы М.С. Виноградовой [4]. Целью данных исследований было спрогнозировать динамику размножения в культуре аномальных злокачественных клеток, которые могут появляться *in vitro* в силу естественной изменчивости и обладать селективным преимуществом, что может привести к трансформации СК из нормального состояния в злокачественную форму. Рассматривалась культура клеток, в которой различают нормальные и аномальные (анеуплоидные) клетки. При разработке математической модели были приняты следующие допущения: клеточная популяционная система является изолированной и имеет значительную численность; влияние фактора плотности посева клеток не учитывается; параметры математической модели считаются постоянными. При посеве все клетки считаются нормальными. В процессе размножения нормальная клетка может погибнуть, может выжить и не разделиться, может выжить, разделиться и остаться нормальной, может выжить, разделиться и стать аномальной. При дальнейшем развитии популяции аномальные клетки могут погибнуть, могут выжить и не разделиться, и могут разделиться, оставаясь при этом аномальными. Методами численного моделирования была исследована динамика клеточных популяций, установлены значения параметров модели, при которых реализуются различные сценарии: экспоненциального роста числа нормальных клеток, стабилизации численности популяций, подавления популяции нормальных клеток аномальными и др. Проведено сравнение с экспериментом, показавшее адекватность модели. Построенная при данных исследованиях математическая модель позволяет рассчитать численность нормальных и аномальных клеток, находящихся в момент времени t в k -м состоянии митоза.

Имитационному моделированию кинетики популяций нормальных и облученных клеток посвящены работы Зорина А.В. и соавт. Предложенные в работе имитационные модели позволили осуществить воспроизведение и интерпретацию комплекса радиобиологических феноменов [7].

Было установлено, что кривая, отражающая увеличение выживаемости клеток с ростом срока их пребывания в покоящемся состоянии после однократного облучения достигает плато по завершении репарации потенциально летальных повреждений. Дальнейший рост этой кривой обусловлен селекцией клеток, которая является следствием репродуктивной и интерфазной гибели части клеточной популяции. Вклад механизма селекции важно учитывать и при интерпретации опытов, направленных на исследование изменений выживаемости клеток при фракционировании дозы облучения. Количественная оценка этого вклада может быть осуществлена на основе имитационной модели.

Осуществлены имитационные эксперименты, направленные на воспроизведение кривых выживаемости, кривых «доза-эффект». Изучена репарация потенциально летальных повреждений при облучении культуры клеток *LICH* в экспоненциальной и стационарной фазах роста. Установлено, что покоя-

щиеся клетки могут обладать одновременно как большей чувствительностью к радиационному воздействию, так и большей выраженностью пострадиационной репарации, чем активно пролиферирующие клетки.

В медико-биологических исследованиях показано, что в природе всюду проявляет себя «золотая пропорция» как характеристика соразмерности и гармоничности живых систем. «Золотое сечение», числа Фибоначчи и пентагональная симметрия являются бесспорным элементом роста живых существ. В публикациях указывается, что организм человека имеет множество подсистем, открытых и относительно замкнутых, подведение «порции» внешней энергии к которым может выборочно возбуждать ее определенные структуры. Этот основной принцип резонанса реализован природой в работе нашего организма – своеобразной нелинейной (фрактальной) конструкции, богатой «золотыми пропорциями» [11, 12, 14, 23, 26].

Гармонические отношения в системе крови были описаны во многих работах. Показано, что форменные элементы крови сбалансированы по объему в пропорции, близкой к «золотой». Было установлено, что объем циркулирующей крови и плазменный объем находятся в отношении 5:3, а плазменный объем относится к глобулярному объему как 3:2. Это же отношение получается для альбуминов и глобулинов. Все указанные отношения близки к числу Фибоначчи. Гармонический анализ эритрона был проведен В.Н. Кидаловым (1989, 1994). Нормальный зрелый эритроцит – это симметричный двояковогнутый диск, заполненный гемоглобином. Диаметр этого диска у млекопитающих группируется возле величин 3-5-8 мкм, то есть чисел Фибоначчи. Толщина диска в центральной вогнутой части может изменяться в пределах от 40 до 60% толщины тора. Диапазон этих колебаний близок к «золотой» пропорции. Гармонические размеры эритроцита также совпадают с числами Фибоначчи. Было рассмотрено более 40 конфигураций трансформированных эритроцитов и показано, что распределение эритроцитов по их конфигурациям в норме соответствует «золотой» пропорции. Установлено, что у человека и четырех видов лабораторных животных количество дискоцитов в крови близко к «золотому» числу 61,8 %, на остальные трансформированные эритроциты приходится 38,2% (второе «золотое» число). При этом процентное распределение трансформированных эритроцитов также соответствует ряду Фибоначчи. Кроме того, в приведенных выше работах был вычислен ряд вурфов, характеризующих гармонические отношения в системе крови. Их значения сравнивались с величиной «золотого» вурфа $W = \Phi^2/2 = 1,309$. В целом «сверхподвижная» кровь в течение всей жизни обеспечивает общую двигательную (локомоторную) активность организма, которая по данным А.Г. Субботы основана на «золотых» пропорциях двигательных актов. Замечено, например, что лишь при оптимальном кровоснабжении мышечное волокно имеет временное соотношение фазы расслабления и сокращения, близкое к «золотой» пропорции [15-17].

Большую роль играет принцип «золотого сечения» в физиологии состояния сердечнососудистой системы. Анализ электрокардиограммы показывает, что при частоте сердечных сокращений в 1 Гц продолжительность электрической систолы и диастолы с точностью до второго знака после запятой совпадает с «золотыми» числами 0,382 и 0,618. При анализе зависимости электрической систолы и диастолы между собой, а также их зависимости от «золотого сечения», был установлен общий закон связи электрической и механической систол у животных при различной частоте сердечных сокращений и параметров «золотого сечения». Выделены так называемые «зоны оптимума» (пределы отклонения исследуемых параметров от идеальных составляют 5-6%). В.Д. Цветков (1997) установил, что у человека и других млекопитающих имеется оптимальная («золотая») частота сердцебиения, при которой длительности систолы, диастолы и полного сердечного цикла соотносятся между собой в пропорции 0,382:0,618:1, то есть в полном соответствии с «золотой» пропорцией [13, 19].

Н.В. Дмитриевой (1989) была построена геометрическая модель ЭКГ здоровых и больных гипертонической болезнью людей, которая позволила проанализировать с позиций «золотого сечения» не только длительность интервалов, но и амплитуду зубцов ЭКГ. На основании данной модели можно сделать вывод, что у здоровых людей длительности систолы, диастолы и всего кардиоцикла относятся как 0,388:0,612:1, а продолжительности систолы предсердий, желудочков и общей систолы относятся как 0,4:0,6:1. Таким образом, в двух рассмотренных случаях была получена «золотая» пропорция, отклонение от которой составило не более 5% [6, 18].

Исследования посвящены проблеме использования правила «золотого сечения» в качестве способа интерпретации полученных результатов с медико-биологической точки зрения. Приложение правила «золотого сечения» к задачам обработки результатов в экспериментальной электромагнитобиологии, оказалось чрезвычайно эффективным. В публикациях приводятся результаты научных работ, целью которых являлось изучение соблюдения равновесного состояния в условиях развития необратимого патологического процесса при сочетанном воздействии ЭМИ КВЧ и нефротоксического антибиотика гентамицина. Данное исследование проводилось на четырех группах лабораторных животных. Крысам первой группы вводили внутримышечно гентамицин, а также подвергали их воздействию КВЧ-излучения. Крысы второй группы подвергались только воздействию ЭМИ КВЧ, а третьей – только введению гентамицина. Четвертая группа животных – контрольная. С использованием правила «золотого сечения» проводилось сравнение соотношения между площадью полости, площадью ядер и площадью нормальной ци-

топлазмы тканей почек крыс всех исследуемых групп. Исследование позволило установить, что к «золотому сечению» приближается большинство отношений между морфометрическими и функциональными показателями в контрольной группе и в группе крыс, подверженных сочетанному воздействию ЭМИ КВЧ и гентамицина. Из этого следует, что «золотое сечение» типично не только для показателей нормы, но и для показателей, отражающих формирование равновесного состояния в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса.

Закон «золотого сечения» соблюдается не только в условиях нормы, но и при формировании тяжелых патологических процессов. Данное явление связано с тем, что биологическая субстанция максимально стремится к состоянию равновесия в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса и характеризуется минимальной свободной энергией и, как следствие, высоким уровнем энтропии, соответственно такая равновесная, но патологическая система будет подчиняться правилу «золотого сечения», либо стремиться к нему. Напротив, в условиях развивающегося патологического процесса, сопровождающегося высокой активностью реакций компенсации, формируется неравновесная система с высоким уровнем свободной энергии и относительно низкой энтропией по сравнению как со стабильной системой в условиях нормы, так и с системой, подверженной необратимым патологическим изменениям [26].

В публикациях приводятся данные сравнения биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени в контрольной группе и в пяти группах больных (с хроническим активным гепатитом вирусной этиологии, с хроническим персистирующим гепатитом вирусной этиологии, с циррозом печени вирусной этиологии, с желчнокаменной болезнью и микросфероцитарной гемолитической анемией, и с алкогольными поражениями печени в форме хронического персистирующего гепатита, жировой дистрофии). Вначале у всех исследуемых пациентов сравнивались основные биохимические показатели, отражающие развитие гепатоцеллюлярной недостаточности: общий белок, альбумины, глобулины. Также рассматривались показатели, характеризующие уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. Анализ соотношения данных показателей позволил сделать вывод о том, что правило «золотого сечения» соблюдается только в контрольной группе, следовательно, правило «золотого сечения» в данном случае связано с идеальной нормой в организме, всякие же отклонения от этой нормы приводят к нарушению этого правила. Вычислялась относительная информационная энтропия для маркеров воспалительного синдрома, а также синдромов холестаза и цитолиза. Значения, полученные в контрольной группе, сравнивались с соответствующими значениями, вычисленными для пяти указанных выше групп пациентов с заболеваниями печени, при этом учитывалось соответствие значения относительной энтропии не только «золотому сечению», но и «обобщенным золотым сечениям». Анализ относительной энтропии, полученной для маркеров воспалительного синдрома, а также для синдромов холестаза и цитолиза позволил подтвердить полученный в предыдущих исследованиях вывод о стремлении биологической субстанции к состоянию равновесия не только в норме, но и в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса. Анализ литогенных свойств желчи и исследование *вурфов*, характеризующих кристаллы и собственно структуру желчных камней, для тех же пяти групп пациентов – показал, что правилом «золотого сечения» можно адекватно описать зависимости между литогенными свойствами желчи и тяжестью морфологических изменений в печени. Было установлено, что «золотая» пропорция имеет место как при анализе состава желчи в норме, так и при анализе характеристик литогенных свойств желчи.

Методы математической биологии и биоинформатики широко применяются в медицине, однако сведения о применении этих методов для исследования процессов СРО и системы РАСК в организме с гипоплазией ККМ, вызванной введением цитостатиков, отсутствуют. Предпринято подробное изучение процессов СРО и системы РАСК в условиях введения в организм фторурацила. Изучены результаты воздействия модулирующих факторов – СК, *фитомеланина* и ЭМИ КВЧ, путем сравнения силы биологических эффектов данных факторов, корреляционного и регрессионного анализа между базовыми лабораторными показателями. Осуществлено построение и решение дифференциальных уравнений, исследовалось распространение законов «золотого сечения» и «золотого вурфа» при анализе показателей [27].

Литература

1. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Сравнительный анализ модулирующих эффектов при воздействии на организм ЭМИ КВЧ в сочетании с введением стволовых клеток и фитомеланина // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 1. С. 194–197.
2. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Влияние ЭМИ КВЧ и стволовых клеток на регуляцию свободно-радикальных процессов в условиях экспериментальной гипоплазии красного костного мозга // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 1. С. 193–194.

3. Взаимосвязь перекисного окисления липидов с нарушением коагуляционного гемостаза при взаимодействии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона / Хасая Д.А. [и др.] // Сборник трудов 2 Международного экологического конгресса (4 Международной научно-технической конференции) «Экология и безопасность». Тольятти. 2009. Т.4. С. 160–163.
4. Виноградова М.С. Математическая модель клеточной популяции. URL: <http://www.mce.su/ru/presentations/h98127/> (дата обращения 15.08.2011).
5. Еськов В.М., Морозов В.Н., Несмеянов А.А., Яшин А.А., Дедов В.И., Субботина Т.И., Камнев Л.И., Чернецова Л.В., Куротченко Л.В., Хасая Д.А., Куротченко С.П., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула – Белгород, 2012. Том 4.
6. Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Купеев В.Г., Кидалов В.Н., Борисова О.Н., Наумова Э.М., Горячева А.А., Митрофанов И.В., Хижняк Л.Н., Валентинов Б.Г., Самсонова Г.О., Вольф В.В., Грачев Р.В., Хижняк Е.П. Теория и практика восстановительной медицины. Т. 7. Специальные разделы восстановительной медицины: Монография / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2007. 224 с.
7. Зорин А.В. Имитационное моделирование кинетики популяций нормальных и облученных клеток: дис.к. физ.-мат. наук. Л., 1983. 160 с.
8. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Влияние клеточных технологий на физическое и психическое здоровье высококвалифицированных спортсменов // Вестник новых медицинских технологий. 2009. № 2. С. 179.
9. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии и синергетика // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Том 8, № 3. С. 751–754.
10. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток (Обзор публикаций) // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №4. С. 31–33.
11. Иванов В.Б., Исаева Н.М., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А., Хасая Д.А. Сравнение биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени с позиций «золотого сечения» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. № 1. С. 54–55.
12. Иванов В.Б., Исаева Н.М., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А., Хасая Д.А. Исследование активности регуляции агрегатного состояния крови при воздействии на организм электромагнитного излучения с позиций «золотого сечения» // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, № 4. С. 30–32.
13. Код Фибоначчи и «Золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и экспериментальной магнитофизиологии / Исаева Н.М. [и др.], под ред. Субботиной Т.И., Яшина А.А. М., Тула, Тверь: ООО изд-во Триада, 2007. 136 с.
14. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Куликова Л.Н., Молочко Л.Н., Игнатъев В.В., Якушина Г.Н., Каретников А.В. Гармония ритмов, динамика и фрактальность крови, как проявления саногенеза: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Санкт-Петербург, 2006. 172 с.
15. 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.
16. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Четкин А.В., Сясин Н.И., Игнатъев В.В. Паттерны золотой пропорции крови в природной метрологии // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 194–199.
17. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Четкин А.В., Куликов В.Е., Сясин Н.И. Фибоначчиев паттерн в морфологии живых и переживающих тромбоцитов тромбоконцентратов // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 2. С. 233–236.
18. Куротченко Л.В., Савин Е.И., Субботина Т.И. Соблюдение равновесного состояния в условиях формирования необратимого патологического процесса // Циклы природы и общества: материалы 16 Международной научной конференции. Ставрополь: изд-во Ставропольского института имени Чурсина В.Д. 2008. С. 164–166.
19. Лушнов М.С., Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Влияние ритмов геокосмоса на функциональное состояние организма и систему крови: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева. Санкт-Петербург – Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2007. 188 с.
20. Математическое моделирование воздействия электромагнитных полей миллиметрового диапазона на систему регуляции агрегатного состояния крови и на процессы свободно-радикального окисления без экранирования шунгитом и при использовании шунгитного экрана / Хасая Д.А. [и др.] // Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье в 21 веке–2010», Тула, 2010. С. 184–185.

21. Пантелеев М.А. Механизмы регуляции свертывания крови: автореф. дис. д. физ.-мат. наук. Пушино, 2010. 23 с.
22. Савин Е.И., Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Субботина Т.И., Морозов В.Н. Регуляция свободнорадикальных процессов модулирующим воздействием электромагнитного излучения в сочетании с введением стволовых клеток // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. №5. С. 77–79.
23. Савин Е.И., Хасая Д.А. Анализ показателей, отражающих активность системы коагулянтов при воздействии на организм электромагнитного излучения с позиций «золотого сечения» // Бюллетень северного государственного медицинского университета. 2010. № 1 (24). С. 156–157
24. Соблюдение гармоничного состояния в биологических системах при модулирующем воздействии вращающихся и импульсных бегущих магнитных полей / Исаева Н.М. [и др.] // Успехи современного естествознания. 2010. №3. С. 126–127.
25. Субботина Т.И., Хасая Д.А. Модулирующее воздействие электромагнитных полей на систему регуляции агрегатного состояния крови у крыс линии vistar (экспериментальное исследование) // Биотехносфера. 2009. № 2. С. 37–40.
26. Субботина Т.И., Исаева Н.М., Куроченко С.П., Савин Е.И., Яшин А.А. «Золотое сечение» как критерий тяжести патоморфологических изменений при воздействии на организм вращающихся и импульсных бегущих магнитных полей // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №3. С. 38–39.
27. Хадарцев А.А., Субботина Т.И., Иванов Д.В., Гонтарев С.Н., Яшин А.А., Луценко В.Д., Татьяненко Т.Н., Семикопенко А.В., Савин Е.И., Митюшкина О.А. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2013. 288 с.
28. Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Кидалов В.Н. Исследование терапевтической чувствительности организма человека в условиях воздействия низкоинтенсивного КВЧ-облучения В сб. «Обзор научно-исследовательских работ, выполненных при финансовой поддержке администрации Тульской области». Тула, 2002.
29. Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. Кидалов В.Н., Борисова О.Н. Эффекты воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона // Владикавказский медико-биологический вестник. 2002. Т. 2. Вып. 3, 4. С. 51–56.
30. Хадарцев А.А., Якушина Г.Н., Кидалов В.Н., Борисова О.Н. Гематологические критерии воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона // В сб. «Медицинские аспекты квалитологии». Львов, 2003. С. 138–142.
31. Хадарцев А.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука.– Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
32. Хасая Д.А. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на свободно-радикальные процессы крови у крыс линии вистар при экранировании шунгитом (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. с. 223–224.
33. Чуян Е.Н., Бирюкова Е.А., Раваева М.Ю. Изменение показателей функционального состояния человека под воздействием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ // Физика живого. 2008. Т.16, №1. С. 91–98.
34. Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р. Механизмы антиоцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения: монография. Симферополь: ДИАЙПИ, 2006. 458 с.

References

1. Alieva DO, Ivanov DV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Sravnitel'nyy analiz moduliruyushchikh effektov pri vozdeystvii na organizm EMI KVCh v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok i fitomelanina [Comparative analysis of the effects of modulating the body when exposed to EMR EHF in conjunction with the administration of stem cells and fitomelanina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;1:194-7. Russian.
2. Alieva DO, Ivanov DV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Vliyanie EMI KVCh i stvolovykh kletok na regulyatsiyu svobodno-radikal'nykh protsessov v usloviyakh eksperimental'noy gipoplazii krasnogo kostnogo mozga [Influence of EHF electromagnetic radiation and stem cells in the regulation of free-radical processes in experimental hypoplasia of the bone marrow]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;1:193-4. Russian.
3. Khasaya DA, et al. Vzaimosvyaz' perekisnogo okisleniya lipidov s narusheniem koagulyatsionnogo gemostaza pri vzaimodeystvii elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona [The relationship of lipid peroxidation in violation of coagulation hemostasis in the interaction of electromagnetic radiation of millimeter range]. Sbornik trudov 2 Mezhdunarodnogo ekologicheskogo kongressa (4 Mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii) «Ekologiya i bezopasnost'». Tol'yatti. 2009;4:160-3. Russian.

4. Vinogradova MS. Matematicheskaya model' kletchnoy populyatsii [A mathematical model of the cell population]. Russian. Available from: <http://www.mce.su/ru/presentations/h98127/> [cited 2011 Aug 15].
5. Es'kov VM, Morozov VN, Nesmeyanov AA, Yashin AA, Dedov VI, Subbotina TI, Kamenev LI, Chernetsova LV, Kurotchenko LV, Khasaya DA, Kurotchenko SP, Savin EI. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula – Belgorod; 2012. Russian.
6. Zilov VG, Fudin NA, Khadartsev AA, Yashin AA, Venevtseva YL, Mel'nikov AK, Kupeev VG, Kidalov VN, Borisova ON, Naumova EM, Goryacheva AA, Mitrofanov IV, Khizhnyak LN, Valentinov BG, Samsonova GO, Vol'f VV, Grachev RV, Khizhnyak EP. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. T. 7. Spetsial'nye razdely vosstanovitel'noy meditsiny: Monografiya [Theory and practice of regenerative medicine.]. Pod red. Khadartseva AA. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2007. Russian.
7. Zorin AV. Imitatsionnoe modelirovanie kinetiki populyatsiy normal'nykh i obluchennykh kletok [Simulation modeling of the kinetics of populations of normal and irradiated cells] [dissertation]. Leningrad (Leningrad region); 1983. Russian.
8. Ivanov DV, Khadartsev AA. Vliyanie kletchnykh tekhnologiy na fizicheskoe i psikhicheskoe zdorov'e vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Effect of cellular technology to physical and mental health of elite athletes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;2:179. Russian.
9. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletchnye tekhnologii i sinergetika [Cell technologies and synergy]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2009;8(3):751-4. Russian.
10. Ivanov DV, Khadartsev AA, Khadartsev VA, Sedova OA, Mityushkina OA. Klinicheskoe ispol'zovanie stvolovykh kletok (Obzor publikatsiy) [The clinical use of stem cells (Book Review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;4:31-3. Russian.
11. Ivanov VB, Isaeva NM, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA, Khasaya DA. Sravnenie biokhicheskikh i immunologicheskikh pokazateley krovi v norme i pri patologii pecheni s pozitsiy «zolotogo secheniya» [Comparison of biochemical and immunological blood parameters in normal and pathological conditions of the liver from the standpoint of "golden section"]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2010;1:54-5. Russian.
12. Ivanov VB, Isaeva NM, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA, Khasaya DA. Issledovanie aktivnosti regulyatsii agregatnogo sostoyaniya krovi pri vozdeystvii na organizm elektromagnitnogo izlucheniya s pozitsiy «zolotogo secheniya» [The research activity of regulating blood aggregation state when exposed to electromagnetic radiation of the body from the point of "golden section"]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(4):30-2. Russian.
13. Isaeva NM, et al. Kod Fibbonachi i «Zolotoe sechenie» v eksperimental'noy patofizilogii i eksperimental'noy magnitofizilogii [Fibonacci code and the "Golden Section" in Experimental Pathophysiology and Experimental magnitofizilogii]. Pod red. Subbotinoy TI, Yashina AA. Moscow–Tula–Tver': OOO izd-vo Triada; 2007. Russian.
14. Kidalov VN, Khadartsev AA, Kulikova LN, Molochko LN, Ignat'ev VV, Yakushina GN, Karetnikov AV. Garmoniya ritmov, dinamika i fraktal'nost' krovi, kak proyavleniya sanogeneza: Monografiya [Harmony rhythms, dynamics and fractal blood, as a manifestation of sanogenesis: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA. Tula: OOO RIF «INFRA» – Sankt-Peterburg; 2006. Russian.
15. Kidalov VN, Khadartsev AA, Yakushina GN, Yashin AA. Fraktal'nost' i vurfy krovi v otsenkakh reaktsii organizma na ekstremal'nye vozdeystviya [Fractal and blood wurf in estimates organism's reaction to extreme exposure]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;3:20-3. Russian.
16. Kidalov VN, Khadartsev AA, Chechetkin AV, Syasin NI, Ignat'ev VV. Patterny zolotoy proporsii krovi v prirodnoy metrologii [Patterns golden proportion of blood in a natural metrology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;3:194-9. Russian.
17. Kidalov VN, Khadartsev AA, Chechetkin AV, Kulikov VE, Syasin NI. Fibonachchiev pattern v morfologii zhivykh i perezhyvayushchikh trombotsitov trombokontsentrato [Fibonacci pattern in the morphology of living and experiencing platelet platelet]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;2:233-6. Russian.
18. Kurotchenko LV, Savin EI, Subbotina TI. Soblyudenie ravnovesnogo sostoyaniya v usloviyakh formirovaniya neobratimogo patologicheskogo protsessa [Observance of the equilibrium state in the formation of a reversible pathological process]. Tsikly prirody i obshchestva: materialy 16 Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii. Stavropol': izd-vo Stavropol'skogo instituta imeni Chursina VD. 2008:164-6. Russian.
19. Lushnov MS, Kidalov VN, Khadartsev AA, Es'kov VM. Vliyanie ritmov geokosmosa na funktsional'noe sostoyanie organizma i sistemu krovi: Monografiya [Influence Geospace rhythms on the functional condition of the body and blood system: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA. Sankt-Peterburg – Tula: OOO RIF «INFRA»; 2007. Russian.
20. Khasaya DA, et al. Matematicheskoe modelirovanie vozdeystviya elektromagnitnykh poley millimetrovogo diapazona na sistemu regulyatsii agregatnogo sostoyaniya krovi i na protsessy svobodno-radikal'nogo okisleniya bez ekranirovaniya shungitom i pri ispol'zovanii shungitnogo ekrana [Mathematical modeling of

electromagnetic fields in the millimeter-wave system of regulation of blood aggregation and the processes of free radical oxidation and without shielding shungite using shungitnoy screen]. *Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e v 21 veke–2010»*, Tula; 2010. Russian.

21. Panteleev MA. *Mekhanizmy regulyatsii svertyvaniya krovi* [Mechanisms of regulation of blood coagulation] [dissertation]. Pushchino (Pushchino region); 2010. Russian.

22. Savin EI, Khadartsev AA, Ivanov DV, Subbotina TI, Morozov VN. *Regulyatsiya svobodnoradikal'nykh protsessov moduliruyushchim vozdeystviem elektromagnitnogo izlucheniya v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok* [Regulation of its processes bodnoradikalnyh-modulating influence of electromagnetic radiation in combination with the administration of stem cells]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2010;5:77-9. Russian.

23. Savin EI, Khasaya DA. *Analiz pokazateley, otrazhayushchikh aktivnost' sistemy koagulyantov pri vozdeystvii na organizm elektromagnitnogo izlucheniya s pozitsiy «zolotoy secheniya»* [Analysis of indicators that reflect the coagulant activity of the system when exposed to electromagnetic radiation of the body from the point of "golden section"]. *Byulleten' severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2010;1(24):156-7. Russian.

24. Isaeva NM, et al. *Soblyudenie garmonichnogo sostoyaniya v biologicheskikh sistemakh pri moduliruyushchem vozdeystvii vrashchayushchikhsya i impul'snykh begushchikh magnitnykh poley* [Compliance with the harmonious state in biological systems with modulating effects of rotating and running pulsed magnetic fields]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2010;3:126-7. Russian.

25. Subbotina TI, Khasaya DA. *Moduliruyushchee vozdeystvie elektromagnitnykh poley na sistemu regulyatsii agregatnogo sostoyaniya krovi u kryis linii vistar (eksperimental'noe issledovanie)* [The modulating effect of electromagnetic fields on the system of regulation of blood aggregation in vistar rats (experimental study)]. *Biotekhnosfera*. 2009;2:37-40. Russian.

26. Subbotina TI, Isaeva NM, Kurotchenko SP, Savin EI, Yashin AA. *«Zolotoe sechenie» kak kriteriy tyazhesti patomorfologicheskikh izmeneniy pri vozdeystvii na organizm vrashchayushchikhsya i impul'snykh begushchikh magnitnykh poley* [“The golden section” as a criterion of the severity of pathological changes when exposed to the body rotating and impulse streaming magnetic fields]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;3:38-9. Russian.

27. Khadartsev AA, Subbotina TI, Ivanov DV, Gontarev SN, Yashin AA, Lutsenko VD, Tat'yanenko TN, Semikopenko AV, Savin EI, Mityushkina OA. *Mediko-biologicheskie aspekty kletochnykh tekhnologiy: Monografiya* [Medical and biological aspects of cellular technologies: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2013. Russian.

28. Khadartsev AA, Yakushina GN, Kidalov VN. *Issledovanie terapevticheskoy chuvstvitel'nosti organizma cheloveka v usloviyakh vozdeystviya nizkointensivnogo KVCh-oblucheniya* [The study of therapeutic sensitivity of the human body under the action of low-intensity short-wave radiation] V sb. «Obzor nachno-issledovatel'skikh rabot, vypolnennykh pri finansovoy podderzhke administratsii Tul'skoy oblasti». Tula; 2002. Russian.

29. Khadartsev AA, Yakushina GN, Kidalov VN, Borisova ON. *Effekty vozdeystviya elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona* [The effects of exposure to electromagnetic radiation of millimeter range]. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2002;2(3, 4):51-6. Russian.

30. Khadartsev AA, Yakushina GN, Kidalov VN, Borisova ON. *Gematologicheskie kriterii vozdeystviya elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona*. [Hematologic criteria to electromagnetic radiation of millimeter range] V sb. «Meditsinskie aspekty kvalilogii». L'vov; 2003:138-42. Russian.

31. Khadartsev AA, Ivanov DV. *Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine: Monografiya* [Cellular technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.

32. Khasaya DA. *Vliyanie elektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona na svobodnoradikal'nye protsessy krovi u kryis linii vistar pri ekranirovani shungitom (eksperimental'noe issledovanie)* [Influence of electromagnetic radiation of millimeter range on free radical processes in the blood Wistar rats at the screening shungite (experimental is-adherence)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(4):223-4. Russian.

33. Chuyan EN, Biryukova EA, Ravaeva MY. *Izmenenie pokazateley funktsional'nogo sostoyaniya cheloveka pod vozdeystviem nizkointensivnogo EMI KVCh* [Changes in a person's functional state under the influence of low-intensity EHF EMR]. *Fizika zhivogo*. 2008;16(1):91-8. Russian.

34. Chuyan EN, Dzheldubaeva ER. *Mekhanizmy antinotsitseptivnogo deystviya nizkointensivnogo millimetrovogo izlucheniya: monografiya* [The mechanisms of antinociceptive effect of low-intensity millimeter radiation: monograph]. Simferopol': DIAYPI; 2006. Russian.

Библиографическая ссылка:

Иванов Д.В., Алиева Д.О. Клеточные технологии с позиции системного анализа и синтеза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-3.pdf> (дата обращения: 19.10.2016). DOI: 10.12737/22332.

ПАТЕНТОВАНИЕ МЕТОДИКИ ЛАЗЕРОФОРЕЗА
(обзор литературы)

Т.Н. ЭРИВАНЦЕВА

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Институт Промышленной Собственности», Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, 125993, Россия,
e-mail: ru-patent@mail.ru*

Аннотация. Развивающееся международное сотрудничество, создание совместных предприятий, активное участие отечественных специалистов в зарубежных научных мероприятиях – приводит к приглашению сути разработок отечественных специалистов, что приводит к риску патентования изобретений третьими лицами. При этом именно наличие патента является гарантией того, что конкуренты не смогут проникнуть в сферу влияния патентообладателя, блокировать дальнейшую исследовательскую работу учёных, внедрение их изобретений в практическую сферу.

Лазерофорез – российская медицинская технология с доказанной высокой эффективностью лечения пациентов в самых разных областях медицины и косметологии. В работе проанализированы патентные документы, касающиеся методики лазерофореза, опубликованные за период с 1981 года по август 2016 года.

Анализ патентной активности по защите интеллектуальной собственности в отношении лазерофореза показал, что за период с 1981 года по август 2016 года в России оформлено 52 патентных документа. Наибольшая изобретательская активность по рассматриваемому направлению отмечена в период с 2000 по 2005 и с 2011 по 2014 годы. За последние 2 года патентов, касающихся лазерофореза, не выявлено.

Ключевые слова: лазерная терапия, лазерофорез, патентование.

PATENTING OF THE TECHNIQUE LASER PHORESIS
(literature report)

T.N. ERIVANTSEVA

Federal State Institution «Federal Institute of Industrial Property» Berezhkovskaya nab., 30, B. 1, Moscow, 125993, Russia, e-mail: ru-patent@mail.ru

Abstract. Development of international cooperation, foundation of joint ventures and active participation of national experts in international scientific events lead to the disclosure of the essence of national professionals' developments. This results in risk of patenting by third parties. In this case the presence of a patent is a guarantee that competitors will not be able to penetrate into the sphere of influence of the patent owner, block further research of scientists, implementation of inventions in the practical sphere.

Laser phoresis is a Russian medical technology with a proven high efficiency of treatment patients in many different areas of medicine and cosmetology. This article analyzes patent documents relating to laser phoresis technique published in the period from 1981 to August 2016.

The analysis of patent activity on intellectual property protection for laser phoresis showed that 52 patent documents have been obtained in Russia for the period from 1981 to August 2016. The most inventive activity on the subject is observed in the period from 2000 to 2005 and from 2011 to 2014. For the last 2 years patents relating to laser phoresis were not found.

Key words: laser therapy, laser phoresis, patenting

В настоящее время, как в научной, так и в практической сферах, сделан акцент на поиск новых решений существующих проблем, оптимизацию уже имеющихся подходов. В последние годы государство активно стимулирует учёных к разработкам инновационных проектов, тесно взаимосвязывая финансовое благополучие учёного со степенью его научной активности.

Одним из факторов, позволяющим оценить результативность как организации в целом, так и конкретного специалиста, является патентование разработок. Значимость и необходимость патентной охраны в последнее время является весьма актуальной. Государственная политика направлена на стимулирование к патентованию не только на территории РФ, но и за рубежом. Разрабатываются и внедряются методики учёта в портфеле организации патентов, регламентируются взаимоотношения работодателя и подчиненного с точки зрения распределения объема прав на патент. В частности, с 1 октября 2014 действует постановление Правительства, регламентирующее правила выплаты вознаграждения за служебные

изобретения (Постановление Правительства РФ от 04.06.2014 № 512 «Об утверждении Правил выплаты вознаграждения за служебные изобретения, служебные полезные модели, служебные промышленные образцы»).

Развивающееся международное сотрудничество, создание совместных предприятий, активное участие отечественных специалистов в зарубежных научных мероприятиях, приводит к разглашению сути разработок отечественных специалистов, что приводит к риску патентования изобретений третьими лицами. При этом именно наличие патента является гарантией того, что конкуренты не смогут проникнуть в сферу влияния патентообладателя, заблокировать дальнейшую исследовательскую работу учёных, внедрение их изобретений в практическую сферу.

Кроме того, патент выдаётся в случае соответствия разработки мировой новизне, что является крайне важным при защите кандидатской или докторской диссертаций, являясь дополнительным подтверждением новизны. Также, в соответствии с п. 13 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, к публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени, приравниваются патенты на изобретения, патенты (свидетельства) на полезную модель, патенты на промышленный образец..., зарегистрированные в установленном порядке.

Получение патента практически всегда является обязательным условием проведения научно-исследовательской работы, выполняемой по контракту или выделяемому гранту, особенно при финансировании государственными структурами.

Немаловажен и тот факт, что сведения о патенте публикуются в зарубежных патентных базах. В настоящее время большинство отечественных журналов издаются лишь на русском языке и публикуемые в них статьи не доступны зарубежным читателям даже в объёме реферата. Сведения же о патенте публикуются на английском языке. Например, информацию о своем патенте можно найти в базе данных европейского патентного ведомства (www.epo.org). Очевидно, что это позволяет отечественным изобретателям заявить о себе в зарубежном сообществе. Причём поиск в патентных базах патентных ведомств осуществляется бесплатно. Кроме того, многие патентные ведомства предоставляют перевод патента с национального языка на английский. Так, например, патентное ведомство Японии в последние годы активно осуществляет работу по переводу на английский язык национальной патентной документации. Таким образом, в отличие от журнальных публикаций, информацию из которых зачастую сложно получить и проанализировать, публикации о патентах намного доступнее.

Лазерная терапия – наиболее известный метод физиотерапии, одним из перспективных направлений развития которого является *лазерофорез* – способ чрескожного введения биологически активных веществ в результате освечивания *низкоинтенсивным лазерным излучением* (НИЛИ) той области, на которую нанесён препарат. В косметологии лазерофорез часто называют лазерной биоревитализацией [26]. Абсолютная безопасность и эффективность лазерной терапии доказана давно [13, 20], детально изучены механизмы терапевтического (биологического) действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [18, 19], что позволяет более активно развивать направление в целом, и сочетанные методы, в частности.

Многие сочетанные методы физиотерапии достаточно активно патентуются, в том числе и *лазерофорез*, который предложил А.А. Миненков (1989) [17]. В его варианте методики осуществлялось освечивание области кожного покрова с предварительно нанесённым на неё лекарственным препаратом красным непрерывным НИЛИ (633 нм, 1-10 мВт/см² в течение 5-10 мин), что позволило не только эффективнее ввести активные вещества через кожу, но и усилить их действие [1].

За прошедшие годы *лазерофорез* получил достаточно широкое распространение, но механизм проникновения веществ через кожу и условия, необходимые для этого, стали понятны относительно недавно [22-24]. Было доказано, что единственно возможными «обходными» путями проникновения веществ в кожу через эпидермис, безусловно, могут быть только шунты (потовые железы и волосяные фолликулы). Затем через известный механизм трансцитоза (пиноцитоза), который как раз и активируется лазерным светом, молекулы биологически активного вещества проникают через клеточные мембраны в глубокие ткани [23, 24]. Это позволило понять принципы организации проведения процедуры и пути её совершенствования.

Области применения лазерофореза постоянно расширяются:

- акушерство и гинекология [90, 104];
- дерматология и косметология [7, 19, 88, 89];
- неврология [14, 15];
- ангиология [99]
- оториноларингология [27];
- офтальмология [109];
- педиатрия [25, 106106];
- ишемическая болезнь сердца [100, 107];

- спортивная медицина [5 98, 10391,105, 108];
- стоматология [3, 9];
- урология [12];
- хирургия [10, 87, 97];
- психоэмоциональный стресс [91, 92, 95, 102];
- эндокринология [4, 94] и др.

Технология постоянно развивается и совершенствуется: добавление к ней комбинированного КВЧ-лазерного воздействия по известным схемам [6], а также проведение *лазерофореза* в комплексе с *внутривенным лазерным освещением крови* (ВЛОК) [8] значительно повышает эффективность. В методике наибольшее предпочтение отдаётся непрерывному ИК лазерному свету с длиной волны 780-785 нм, мощностью 40-50 мВт [26]. В косметологической практике хорошо показали себя УФ-лазеры (405 нм, мощность до 120 мВт) [21]. Не изучены пока ещё возможности импульсных лазеров красного спектра (635 нм, мощность 5 Вт), которые прекрасно зарекомендовали себя при местном воздействии без предварительного нанесения препарата [16, 93].

Как лазерная терапия, так и *лазерофорез* – исключительно российские высокоэффективные медицинские технологии, и важно не потерять приоритет в этих направлениях. Методы имеют глубокое научное обоснование и эффективность их, безусловно, доказана. В последнее время возрос интерес к этим российским технологиям во всём мире, поэтому актуальность патентования многократно возрастает [96, 101].

Проанализируем патентные документы, касающиеся *лазерофореза*.

Глубина поиска составила с 1981 года по август 2016 года. Поиск проводился по патентной базе данных Федерального института промышленной собственности (<http://www1.fips.ru>), были включены патентные документы, в том числе авторские свидетельства СССР на изобретения.

На рис. 1 представлено распределение количества патентов, касающихся *лазерофореза* (в основном, различные варианты методик), по годам. Обращает на себя внимание отсутствие патентной активности за два последних года.

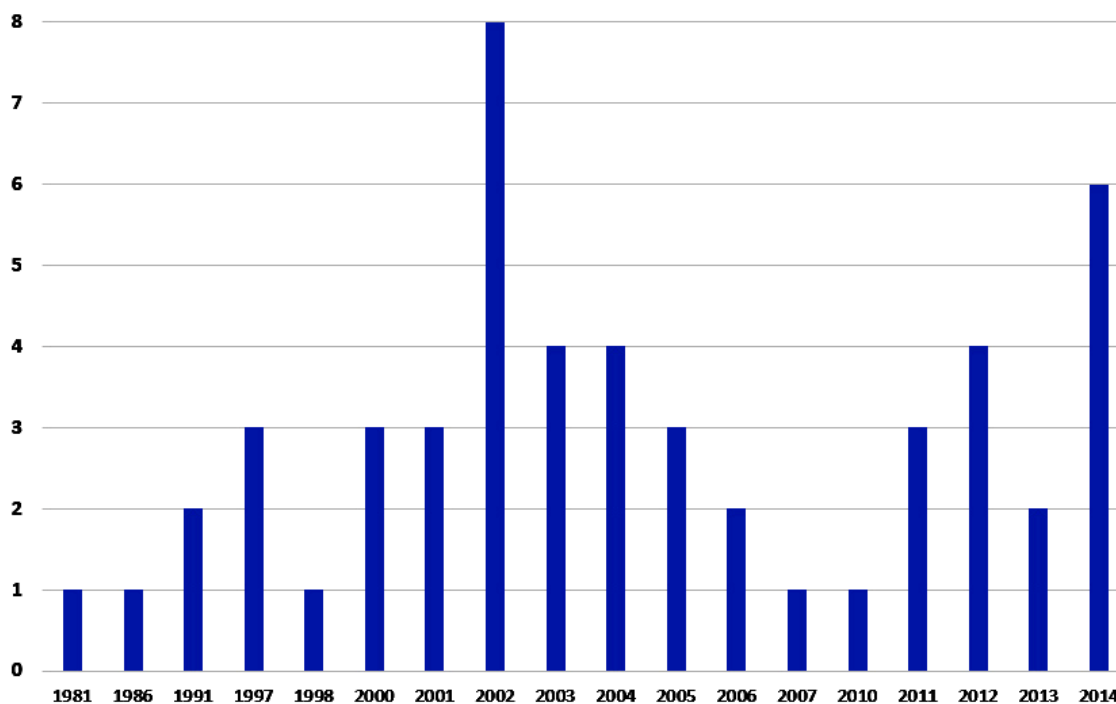


Рис. 1. Количество поданных патентов, относящихся к лазерофорезу, по годам

В табл. 1 и 2 перечислены патентообладатели, имеющие патентные документы на разработки, связанные с *лазерофорезом*.

Таблица 1

Список патентообладателей – юридических лиц, защищающих свои разработки по лазерофорезу патентами

№	Наименование патентообладателя	Количество патентов
1.	Амурская государственная медицинская академия	11
2.	МОНИКИ	11
3.	Государственное учреждение Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова	3
4.	ООО «НПО Текстильпрогресс Инженерной Академии»	2
5.	Ханты-Мансийский государственный медицинский институт	2
6.	Башкирский государственный медицинский университет	1
7.	Волгоградский государственный медицинский университет	1
8.	Дальневосточный государственный медицинский университет	1
9.	Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей	1
10.	Московский медико-стоматологический университет	1
11.	Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского	1
12.	ООО Научно-производственное предприятие «Тульская индустрия ЛТД»	1
13.	ООО «Центр экологического и технологического мониторинга»	1
14.	Уральский институт усовершенствования врачей	2
15.	ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт оптико-физических измерений»	1
16.	Харьковский институт усовершенствования врачей	1

Таблица 2

Список патентообладателей – физических лиц, защищающих свои разработки по лазерофорезу патентами (у всех по 1 патенту)

№	Наименование патентообладателя
1.	Бейдик Олег Викторович
2.	Жаров Владимир Павлович
3.	Зинатуллин Радик Медьхатович
4.	Колосов Алексей Александрович
5.	Коржова Валентина Васильевна
6.	Мовчан Светлана Иосифовна
7.	Москвин Сергей Владимирович
8.	Пахомов Андрей Георгиевич
9.	Пахомов Иван Андреевич
10.	Родаков Андрей Викторович
11.	Россошанский Алексей Юрьевич
12.	Сальникова Зоя Васильевна
13.	Цветаева Татьяна Юрьевна
14.	Чернов Виктор Николаевич
15.	Шарковская Татьяна Евгеньевна

В табл. 3 представлены 9 наиболее активных авторов патентов, которые являются авторами разработок по лазерофорезу, защищённых более чем 3-мя патентными документами.

Таблица 3

Список наиболее активных авторов патентных документов, защищающих свои разработки по лазерофорезу

№	Наименование патентообладателя	Количество патентов
1.	Герасименко Марина Юрьевна	12
2.	Блоцкий Александр Антонович	9
3.	Карпищенко Сергей Анатольевич	8
4.	Блоцкий Руслан Александрович	8
5.	Филатова Елена Владимировна	5
6.	Шуляк С.А.	4
7.	Прикуле Владислав Францевич	4
8.	Никитин Александр Александрович	3
9.	Олтаржевская Наталия Дмитриевна	3

Лидирующим разделом медицины в области изобретательства является оториноларингология (29% от общего числа патентных документов по рассматриваемой теме), второе место – разработки, касающиеся как таковых методик доставки препаратов, почётное третье место делят стоматология и офтальмология. Детальное распределение разделов медицины по изобретательской активности представлено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение разделов медицины по изобретательской активности в области лазерофореза

№	Наименование раздела медицины	Доля, %	Количество патентных документов
1.	Оториноларингология	29	15
2.	Разработки, касающиеся методик доставки препаратов, как таковых	15	8
3.	Стоматология	11	6
4.	Офтальмология	11	6
5.	Гастроэнтерология	10	5
6.	Дерматология	10	5
7.	Ортопедия и травматология	8	4
8.	Гинекология	4	2
9.	Эндокринология	2	1

Анализ патентной активности по защите интеллектуальной собственности в отношении *лазерофореза* показал, что за период с 1981 года по август 2016 года было выдано 53 патента (две заявки отозваны), больше всего в период с 2000 по 2005 и с 2011 по 2014 годы, за последние 2 года патентование не проводилось.

Литература

1. А.с. 1012923 SU, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм / Данилова И.Н., Миненков А.А., Каменецкая Т.М. [и др.]. № 3354461. Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
2. А.с. 1465059 SU, МПК А61N1/30, 5/06. Способ введения фармакологических веществ в живой организм / Данилова И.Н., Миненков А.А., Шарпанова И.К. [и др.]. № 4071005/28-14; Заявлено 22.05.1986; Оpubл. 15.03.1989.
3. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 72 с.
4. Андреева Ю.В., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Лазерофорез ботокса и карипазима в комплексе восстановительного лечения сахарного диабета 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 68–69.
5. Лазерофорез гиалуроновой и янтарной кислот в спорте высших достижений / Бехтерева Т.Д., Хадарцев А.А., Корягин А.А. [и др.] // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, № 3. С. 246.

6. Брехов Е.И., Буйлин В.А., Москвин С.В. Теория и практика КВЧ-лазерной терапии. Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2007. 160 с.
7. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М.–Тверь: Триада, 2010. 400 с.
8. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 336 с.
9. Герасименко М.Ю., Лазаренко Н.Н. Введение нивалина физическими факторами и многоканальная электростимуляция в комплексном лечении темпоромандибулярного болевого дисфункционального синдрома // Поликлиника. 2014. № 2-1. С. 20–23.
10. Лазерофорез гелем Контрактубекс в комплексном лечении рубцовых деформаций / Герасименко М.Ю., Филатова Е.В., Стучилов В.А. [и др.] // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 82–85.
11. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А., Целуйко С.С. Заявка на изобретение 2012106545 RU, МПК А61N5/067, А61P39/06. Способ комплексного лечения полипов полости носа. №2012106545/14; заявлено 22.02.2012; опубл. 10.12.2013.
12. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 132 с.
13. Капустина Г.М., Москвин С.В., Титов М.Н. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) // Medical Marketing & Media. 1996. № 24. С. 20–21.
14. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 51 с.
15. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 360 с.
16. Кречина Е.К., Маслова В.В., Шидова А.В., Москвин С.В. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, вып. 2. С. 22–26.
17. Миненков А.А. Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетанных методах физиотерапии: автореф. дис. ... д. мед. наук. М., 1989. 44 с.
18. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 167–172.
19. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: НПЛЦ «Техника», 2003. 125 с.
20. Москвин С.В. Лазеротерапия, как современный этап гелиотерапии (исторический аспект) // Лазерная медицина. 1997. Т. 1, вып. 1. С. 44–49.
21. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
22. Москвин С.В., Кончугова Т.В. Обоснование применения лазерофореза биологически активных веществ // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 5. С. 57–63.
23. Москвин С.В., Миненков А.А. Механизм переноса лекарственных веществ через кожу методом лазерофореза // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 78–84.
24. Москвин С.В., Миненков А.А., Кончугова Т.В. Механизмы действия чрескожного лазерофореза с гиалуроновой кислотой, обоснование оптимальных параметров процедуры // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 3. С. 519–524.
25. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 480 с.
26. Москвин С.В., Рязанова Е.А., Румянцева Н.Г. Лазерофорез, лазерная биоревитализация, липолитическая и антицеллюлитная программы ЛАЗМИК®. Тверь, Издательство «Триада», 2012. 120 с.
27. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
28. Железнякова Т.А., Рыжович А.А., Солоневич С.В. Пат. 15009 ВУ, 30.10.2011 С1. Способ введения лекарственного препарата в организм человека или животного через кожу или слизистую оболочку. № а 20091047; заявлено 10.07.2009; опубл. 28.02.2010.
29. Улащик В.С., Мумин А.Н. Пат. 15441 ВУ, 28.02.2012 С1. Способ лечения локализованного фурункулеза. № а 20100350; заявлено 09.03.2010; опубл. 30.10.2011.
30. Железнякова Т.А., Рыжович А.А., Солоневич С.В. Пат. 15892 ВУ, 30.06.2012 С1. Способ лазерофореза лекарственного препарата пациенту через кожный покров и устройство для его осуществления. № а 20091734; заявлено 08.12.2009; опубл. 30.06.2010.
31. Железнякова Т.А., Рыжович А.А., Солоневич С.В. Пат. 16362 ВУ, 30.10.2012 С1. Способ определения оптимального диапазона длин волн излучения для проведения лазерофореза и устройство для его осуществления. № а 20101531; заявлено 26.10.2010; опубл. 30.04.2011.

32. Пат. 2051618 RU, А61В5/06. Способ лечения больных воспалительными заболеваниями придаточных пазух носа / Гарюк Г.И., Куликова Е.А., Филатова И.В. [и др.]. № 5009045/14; заявлено 08.07.1991; опубл. 10.01.1996.
33. Логай И.М., Петруня А.М., Пантелеев Г.В., Степаненко Г.В. Пат. 21360 UA, 30.04.1998 А. Способ лечения увеита. № 94127854; заявлено 05.12.1994; опубл. 02.12.1997.
34. Шуляк С.А., Хрячков В.В. Пат. 2144394 RU, МПК А61N5/06. Способ лечения деструктивного панкреатита. № 97100680/14; заявлено 20.01.1997; опубл. 20.01.2000.
35. Коноплев О.И., Доровских В.А., Блоцкий А.А., Емельяненко Л.М. Пат. 2148424 RU, МПК А61N5/06. Способ лечения заболеваний лобной и гайморовой пазух. № 98101772/14; заявлено 29.01.1998; опубл. 10.05.2000.
36. Шуляк С.А., Хрячков В.В. Пат. 2150307 RU, МПК А61N5/067, А61К35/39. Способ лечения деструктивного панкреатита. № 97104954/14; заявлено 31.03.1997; опубл. 10.06.2000.
37. Герасименко М.Ю., Прикулс В.Ф. Пат. 2162719 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения больных стоматитом. № 2000112372/14; заявлено 19.05.2000; опубл. 10.02.2001.
38. Колосов А.А., Хатминский Ю.Ф. Пат. 2179006 RU, МПК А61F9/00. Способ лечения птеригиума. № 97117564/14; заявлено 22.10.1997; опубл. 10.02.2002.
39. Пат. 2184580 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения пародонтита / Герасименко М.Ю., Прикулс В.Ф., Филатова Е.В. [и др.]. № 2001111479/14; заявлено 27.04.2001; опубл. 10.07.2002.
40. Шуляк С.А., Шуляк Е.В. Пат. 2188050 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения острого осложненного панкреатита. № 2000114129/14; заявлено 02.06.2000; опубл. 27.08.2002.
41. Хрипкина Л.С., Климова Т.П. Пат. 2195347 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения синдромов гиперлипидемии, гиперкоагуляции, пероксидации. № 2001116742/14; заявлено 15.06.2001; опубл. 27.12.2002.
42. Жаров В.П. Пат. 2195981 RU, МПК А61N5/06. Фотоматричное устройство. № 2000127088/14; заявлено 09.04.1999; опубл. 10.01.2003.
43. Герасименко М.Ю., Васильева Е.В., Филатова Е.В., Кувшинов Е.В. Пат. 2203703 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения болевого дисфункционального синдрома височно-нижнечелюстного сустава. № 2001131078/14; заявлено 20.11.2001; опубл. 10.05.2003.
44. Шуляк С.А., Шуляк Е.В. Пат. 2216280 RU, МПК А61В17/00. Способ модернизации подготовки операционного поля к операции. № 2002104527/14; заявлено 19.02.2002; опубл. 20.11.2003.
45. Герасименко М.Ю., Прикулс В.Ф., Рабинович С.А. Пат. 2216365 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения пародонтита. № 2002106456/14; заявлено 14.03.2002; опубл. 20.11.2003.
46. Рябцева А.А., Герасименко М.Ю., Казачинский В.В., Гончаренко Н.Л. Пат. 2217195 RU, МПК А61N5/067, А61F9/008. Способ лечения больных в раннем послеоперационном периоде после экстракции катаракты. № 2002119643/14; заявлено 24.07.2002; опубл. 27.11.2003.
47. Зинатуллин Р.М., Гильманов А.Ж., Хунафин С.Н., Симонова Э.С. Пат. 2220741 RU, МПК А61К38/43, А61Р17/02. Способ лечения и профилактики развития гипертрофических и келоидных рубцов. № 2002105074/14; заявлено 26.02.2002; опубл. 10.01.2004.
48. Пат. 2234961 RU, МПК А61N5/067, А61F9/008. Способ лечения больных с гнойно-некротическими заболеваниями челюстно-лицевой области / Никитин А.А., Герасименко М.Ю., Малыченко Н.В. [и др.]. № 2003127981/14; заявлено 18.09.2003; опубл. 27.08.2004.
49. Зубарева Л.Н., Марченкова Т.Е. Пат. 2236207 RU, МПК А 61F9/008А. Способ лечения центральных дистрофий сетчатки. № 2002134714/14; заявлено 24.12.2002; опубл. 20.09.2004.
50. Пат. 2239470 RU, МПК А 61F9/008А. Способ лечения хронических одонтогенных гайморитов с оро-антральным соустьем / Никитин А.А., Герасименко М.Ю., Филатова Е.В. [и др.]. № 2003126141/14; заявлено 27.08.2003; опубл. 10.11.2004.
51. Герасименко М.Ю., Жданов Е.В., Февралева А.Ю., Прикулс В.Ф. Пат. 2241507 RU, МПК А61N5/067. Способ лечения пародонтита. № 2003126142/14; заявлено 27.08.2003; опубл. 10.12.2004.
52. Блоцкий А.А., Целуйко С.С., Еланская Е.С., Штарберг М.А. Пат. 2252047 RU, МПК А 61 N 5/067. Способ лазерофореза имоксипина. № 2003121216/14; заявлено 08.07.2003; опубл. 10.01.2005.
53. Чернов В.Н., Шарковская Т.Е., Родаков А.В. Пат. 2261128 RU, МПК А61N5/06, А61К33/00. Способ лечения трофических язв и длительно незаживающих гнойных ран. № 2002135546/14; заявлено 26.12.2002; опубл. 27.09.2005.
54. Строителев В.В., Федорищев И.А., Хазов М.Б. Пат. 2268052 RU, МПК А61К31/728, А61К31/738, А61Р19/02. Средство для лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов (варианты), способ лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов (варианты) и устройство для доставки лекарственного средства к пораженному участку. № 2004101940/15; заявлено 27.01.2004; опубл. 20.01.2006.

55. Пат. 2278660 RU, МПК А61К31/14, А61N5/067, А61Н33/00, А61Р17/06. Способ лечения псориаза / Герасименко М.Ю., Молочков В.А., Шувалов Г.Н. [и др.]. № 2004133539/14; заявлено 17.11.2004; опубл. 27.06.2006.

56. Блоцкий А.А., Доровских В.А., Рубис И.А. Пат. 2281797 RU, МПК А61N5/067, А61К31/444, А61Р11/04. Способ лазерофореза эмоксипина в лакунах небных миндалин. № 2005108153/14; заявлено 22.03.2005; опубл. 20.08.2006.

57. Пат. 2294227 RU, МПК А61N5/067, А61К38/48, А61Р19/02. Способ лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и крупных суставов / Бейдик О.В., Капралов С.В., Степухович С.В. [и др.]. № 2005133919/14; заявлено 02.11.2005; опубл. 27.02.2007.

58. Иойлева Е.Э., Зеленцов С.Н., Дугинов А.Г. Пат. 2300351 RU, МПК А61F900, А61N130, А61N132. Способ лечения патологии зрительного нерва и сетчатки. №2005132023/14; заявлено 18.10.2005; опубл. 10.06.2007.

59. Пат. 2301692 RU, МПК А61N5/067, А61К31/51, А61К31/4415, А61К31/714, А61Р1/02. Способ лечения пародонтита / Герасименко М.Ю., Хохлова Ж.В., Филатова Е.В. [и др.]. № 2006103588/14; заявлено 08.02.2006; опубл. 27.06.2007

60. Блоцкий А.А., Калининченко Н.В. Пат. 2308303 RU, МПК А61N5/067, А61К31/341, А61К36/15, А61Р11/00. Способ лечения острого и хронического гайморита и фронтита. № 2006120265/14; заявлено 08.06.2006; опубл. 20.10.2007.

61. Пахомов А.Г., Пахомов И.А. Пат. 2356588 RU, МПК А61N5/067. Способ купирования болевого синдрома при межпозвоноковых грыжах. № 2007144968/14; заявлено 03.12.2007; опубл. 27.05.2009.

62. Москвин С.В. Пат. 2456035 RU, МПК А61N5/067, А61К31/728, А61Р43/00. Способ лазерофореза биологически активных веществ. № 2010145006/14; заявлено 03.11.2010; опубл. 20.07.2012.

63. Кузьменко О.В., Россошанский А.Ю., Коренева С.Н. Пат. 2460502 RU, МПК А61F9/008, А61К38/04, А61К38/05, А61Р27/12. Способ лечения возрастной начинающейся катаракты. №2011126780/14; заявлено 29.06.2011; опубл. 10.09.2012.

64. Гохуа Т.И., Смолякова Г.П. Пат. 2476194 RU, МПК А61F9/01, А61К31/711, А61Р27/02, А61N2/02, А61N5/067. Способ лечения послеоперационных отеков роговицы в хирургии возрастных катаракт. № 2011140440/14; заявлено 06.10.2011; опубл. 27.02.2013.

65. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2491895 RU, МПК А61В18/20, А61N5/067, А61Р39/06. Способ лазерного восстановления носового дыхания. № 2012106535/14; заявлено 22.02.2012; опубл. 10.09.2013.

66. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2492835 RU, МПК А61В18/20, А61N5/067, А61Р39/06. Способ лазерного иссечения синехий полости носа. № 2012106543/14; заявлено 22.02.2012; опубл. 20.09.2013.

67. Лемякина Е.В., Жаркин Н.А., Бутова Н.А. Пат. 2495689 RU, МПК А61N5/067, А61М31/00, А61К35/02, А61К35/10, А61Р31/00. Способ лечения подострых и хронических неспецифических цервицитов нерожавшим женщинам, включающий курс лазерного фотофореза с применением бальнеологического средства «Эльтон»-гель. № 2011133262/14; заявлено 08.08.2011; опубл. 20.10.2013.

68. Пат. 2519361 RU, МПК А61N5/067, А61L15/44, А61В17/24. Способ лечения одонтогенного верхнечелюстного синусита с оро-антральным соустьем / Герасименко М.Ю., Никитин А.А., Сипкин А.М. [и др.]. № 2012146259/14; заявлено 30.10.2012; опубл. 10.06.2014.

69. Пат. 2523417 RU, МПК А61К31/00, А61N5/06, А61Р11/04. Способ лечения хронического тонзиллита у детей / Олтаржевская Н.Д., Герасименко М.Ю., Хрыкова А.Г. [и др.]. № 2013110790/15; заявлено 12.03.2013; опубл. 20.07.2014.

70. Творогова А.В., Рукин Е.М. Пат. 2531442 RU, МПК А61N5/00. Косметологическое устройство для фотофореза микроэлементов. №2013103761/14; заявлено 29.01.2013; опубл. 29.01.2013.

71. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2566436 RU, МПК А61В18/22, А61N5/06, А61К31/44, А61Р27/00, А61Р39/06, А61М5/32. Способ фототерапии антиоксидантом при хроническом полипозном риносинусите. № 2014116783/14; заявлено 24.04.2014; опубл. 27.10.2015.

72. Пат. 2567464 RU, МПК А61N5/067, А61К31/734, А61К33/06, А61К35/14, А61Р1/02, А61М35/00. Способ лечения пародонтита с использованием геля Канальгат / Хайбуллина Р.Р., Герасимова Л.П., Гильмутдинова Л.Т. [и др.]. №2014147261/14; заявлено 24.11.2014; опубл. 08.10.2015.

73. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2570532 RU, МПК А61N5/06, А61В18/20, А61К31/44, А61Р39/06. Способ фототерапии при хроническом полипозном риносинусите. № 2014116459/14; заявлено 23.04.2014; опубл. 10.12.2015.

74. Пат. 9009 ВУ, 28.02.2007 С1. Способ лечения ревматоидного артрита / Новаковский А.Л., Лосяцкий Е.А., Мостовникова Г.Р. [и др.]. № а 20011052; заявлено 10.12.2001; опубл. 30.06.2003.

75. Кочубеев Г.А., Новаковский А.Л., Новаковская О.А., Лосяцкий Е.А. Пат. 9523 ВУ, 30.08.2007 С1. Способ лечения коксартроза. № а 20050186; заявлено 25.02.2005; опубл. 30.10.2006.

76. Пат. 9596 ВУ, 30.08.2007 С1. Способ лечения чешуйчатого лишая / Новаковский А.Л., Кочубеев Г.А., Горещкий К.Г. [и др.]. № а 20050068; заявлено 25.01.2005; опубл. 30.08.2006.
77. Новаковский А.Л., Новаковская О.А., Лосицкий Е.А., Кочубеев Г.А. Пат. 9882 ВУ, 30.10.2007 С1. Способ лечения пяточной шпоры. № а 20050256; заявлено 18.03.2005; опубл. 30.12.2006.
78. Коржова В.В., Цветаева Т.Ю., Сальникова З.В., Мовчан С.И. Пат. 2001644 RU, МПК А61N5/06. Способ лечения урогенитального кандидоза. № 4924718; заявлено 21.02.1991; опубл. 30.10.1993.
79. Жаров В.П. Пат. 2203112 RU, МПК А61N5/06. Способ для комплексной фотокоррекции веса. № 2000132985/14; заявлено 28.12.2000; опубл. 28.12.2000.
80. Пат. 2213591 RU, МПК А61N5/06, А61К31/44, А61Р. Способ лечения химических ожогов желудка / Пинчук Т.П., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. [и др.]. № 2002107410/14; заявлено 26.03.2002; опубл. 10.10.2003.
81. Брусенина Н.Д., Рыбалкина Е.А. Пат. 2227017 RU, МПК А61К9/06, А61N5/06, А61Р1/04. Способ лечения хронических рецидивирующих трещин губ и сочетаний хронических рецидивирующих трещин губ с экфолиативным или атопическим хейлитами. № 2002134786/152002134786/15; заявлено 24.12.2002; опубл. 20.04.2004.
82. Муслимов С.А., Нигматуллин Р.Т., Хатмуллин И.Ф., Мухаметова З.Р. Пат. 2269349 RU, МПК А61К 35/00, А61N 5/067, А61Р 1/00. Способ лечения и профилактики рубцовых стриктур пищевода после химических ожогов. № 2004121297/14; заявлено 12.07.2004; опубл. 10.02.2006.
83. Купеев В.Г., Купеева Е.В. Пат. 2290229 RU, МПК А61N5/067, А61Н1/02, А61К36/38, А61К38/43, А61Р9/10. Способ лечения осложненных остеохондрозом заболеваний сердца и периферических сосудов конечностей. № 2004128357/14; заявлено 24.09.2004; опубл. 27.12.2006.
84. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2566211 RU, МПК А61N5/067, А61В18/20, А61К31/44, А61Р39/06. Способ лазерофореза при лечении хронического полипозного риносинусита. № 2014116461/14; заявлено 23.04.2014; опубл. 20.10.2015.
85. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2570530 RU, МПК А61N5/06, А61В18/20, А61К31/44, А61Р39/06. Способ светодиодной фототерапии при хроническом полипозе полости носа. № 2014116710/14; заявлено 24.04.2014; опубл. 10.12.2015.
86. Блоцкий А.А., Блоцкий Р.А., Карпищенко С.А. Пат. 2570543 RU, МПК А61N5/06, А61В18/20, А61К31/44, А61Р39/06. Способ светодиодной фототерапии при хроническом полипозе полости носа. № 2014116708/14; заявлено 24.04.2014; опубл. 10.12.2015.
87. Рак А.В. Влияние лазерофореза на уровень эндогенной интоксикации у больных с флегмонами челюстно-лицевой области // Украинський стоматологічний альманах. 2013. № 1. С. 38–41.
88. Рязанова Е.А. Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2007. 23 с.
89. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи // Фундаментальные исследования. 2006. № 9 С. 110–111.
90. Фёдорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
91. Хадарцев А.А., Бехтерева Т.Л., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Натарова Э.В., Филатова И.В., Фудин Н.А., Чуб С.Г. Электромиостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в восстановительном периоде при психоэмоциональном стрессе после спортивной травмы // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 4. С. 103–105.
92. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Возможности инновационных медико-биологических технологий в спорте высших достижений // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf> (дата обращения: 23.03.2015).
93. Хадарцев А.А., Зилов В.Г., 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. Хадарцева А.А., Гонтарева С.Н., Еськова В.М. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2010.– Т. I.– 298 с.
94. Хадарцев А.А., Краюхин А.В., Квасов Д.В., Чуб С.Г. Контроль эффективности фитолазерофореза при сосудистых осложнениях сахарного диабета 2 типа // Фундаментальные исследования: Тез. докл. заочной электронной конференции «Диагностика и лечение наиболее распространенных заболеваний человека». 2005. № 4. С. 40–41.
95. Хадарцев А.А., Купеев В.Г. Неврогенный стресс в патогенезе доброкачественных гормонозависимых образований и их диагностика и лечение методом фитолазерофореза // Таврический журнал психиатрии. 2002. Т. 6, № 2 (19). С. 42–44.

96. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Троицкая Е.А. Лечение ишемической болезни сердца и эссенциальной артериальной гипертензии методом фитолазерофореза. В сб. «Медицинские аспекты квалитологии». Львов, 2003. С. 87–89.

97. Хадарцев А.А., Гусейнов А.З., Казакова Л.Г., Купеев В.Г. Фитолазерофорез в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий при желчно-каменной болезни // Вестник новых медицинских технологий. 2003. № 1–2. С. 87–88.

98. Хадарцев А.А., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Филатова И.В., Митрофанов И.В. Лазерофорез биологически активных веществ и электромиостимуляция в восстановительной медицине при спортивных травмах // Актуальные вопросы восстановительной медицины. 2005. № 1. С. 24–27.

99. Хадарцев А.А., Ваславский Л.М., Купеев В.Г., Фомина Т.Л. Фитолазерофорез в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 3. С. 44–46.

100. 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. № 1. С. 92–95.

101. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2001. 120 с.

102. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Чернышев С.В. Медико-биологические технологии в управлении тренировочным процессом и соревновательной деятельностью спортсменов высшей квалификации // Вестник спортивной науки. 2015. №3. С. 34–37.

103. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. 505 с.

104. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве / Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г. [и др.] Тула: Тульский полиграфист, 2013. 221 с.

105. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте (обзор) // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2016. № 2. С. 59–67.

106. Хрыкова А.Г. Лазерная терапия и новые перевязочные материалы в лечении детей с верхнечелюстными синуситами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 21 с.

107. Купеев Р.В., Касаева Е.В., Купеев В.Г. Фитолазерофорез – комплексный подход лечения хронических заболеваний внутренних органов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-73. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4920.pdf> (дата обращения: 17.09.2014).

108. Наумова Э.М., Зилов В.Г., Агасаров Л.Г., Беляева Е.А. Оценка эффективности лазерофореза фитостероидов в реабилитологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-7. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/00.html/5436.pdf> (дата обращения: 29.04.2016). DOI: 10.12737/19644.

109. Штилерман А.Л. Лазерные гипотензивные и стимулирующие методы лечения первичной нестабилизированной глаукомы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2003. 48 с.

References

1. Danilova IN, Minenkov AA, Kamenetskaya TM, et al. As. 1012923 SU, MKI A61N5/00. Sposob vvedeniya lekarstvennykh preparatov v zhivoy organism. № 3354461. Zayavleno 31.07.81. Opubl. 23.04.1983. Russian.

2. Danilova IN, Minenkov AA, Sharpanova IK, et al. A.s. 1465059 SU, MPK A61N1/30, 5/06. Sposob vvedeniya farmakologicheskikh veshchestv v zhivoy organism. № 4071005/28-14; Zayavleno 22.05.1986; Opubl. 15.03.1989. Russian.

3. Amirkhanyan AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v stomatologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.

4. Andreeva YV, Kupeev VG, Khadartsev AA. Lazerofores botoksa i karipazima v komplekse vosstanovitel'nogo lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa [Botox and laser phoresis karipazima in complex regenerative treatment of type 2 diabetes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):68-9. Russian.

5. Bekhtereva TD, Khadartsev AA, Koryagin AA, et al. Lazerofores gialuronovoy i yantarnoy kislot v sporte vysshikh dostizheniy [hyaluronic laser phoresis and succinic acids in the sphere of sports]. Lazernaya meditsina. 2004;8(3):246. Russian.

6. Brekhov EI, Buylin VA, Moskvina SV. Teoriya i praktika KVCh-lazernoy terapii. Tver', OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.

7. Geynits AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v kosmetologii i dermatologii. Moscow–Tver': Triada; 2010. Russian.

8. Geynits AV, Moskvina SV, Achilov AA. Vnutrivnennoe lazernoe obluchenie krovi. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
9. Gerasimenko MY, Lazarenko NN. Vvedenie nivalina fizicheskimi faktorami i mnogokanal'naya elektrostimulyatsiya v kompleksnom lechenii temporomandibulyarnogo bolevoogo disfunktsional'nogo sindroma. Poliklinika. 2014;2-1:20-3. Russian.
10. Gerasimenko MY, Filatova EV, Stuchilov VA, et al. Lazeroforez gelem Kontraktubeks v kompleksnom lechenii rubtsovykh deformatsiy. Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. 2008;1:82-5. Russian.
11. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA, Tseluyko SS. Zayavka na izobretenie 2012106545 RU, MPK A61N5/067, A61P39/06. Sposob kompleksnogo lecheniya polipov polosti nosa. №2012106545/14; zayavleno 22.02.2012; opubl. 10.12.2013. Russian.
12. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
13. Kapustina GM, Moskvina SV, Titov MN. Vnutrivnennoe lazernoe obluchenie krovi (VLOK). Medical Marketing & Media. 1996;24:20-1. Russian.
14. Kochetkov AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya bol'nykh tsebral'nym insul'tom. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
15. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
16. Krechina EK, Maslova VV, Shidova AV, Moskvina SV. Sravnitel'naya otsenka vozdeystviya na mikrotsirkulyatsiyu nizkointensivnogo impul'snogo i nepreryvnogo lazernogo izlucheniya krasnogo i infrakrasnogo diapazonov spektra v kompleksnoy terapii khronicheskogo parodontita. Lazernaya meditsina. 2009;13(2):22-6. Russian.
17. Minenkov AA. Nizkoenergeticheskoe lazernoe izluchenie krasnogo, infrakrasnogo diapazona i ego ispol'zovanie v sochetannykh metodakh fizioterapii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1989. Russian.
18. Moskvina SV. K voprosu o mekhanizmax terapevticheskogo deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya (NILI). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):167-72. Russian.
19. Moskvina SV. Lazernaya terapiya v dermatologii: vitiligo. Moscow: NPLTs «Tekhnika»; 2003. Russian.
20. Moskvina SV. Lazeroterapiya, kak sovremennyy etap gelioterapii (istoricheskiy aspekt). Lazernaya meditsina. 1997;1(1):44-9. Russian.
21. Moskvina SV. Osnovy lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 1. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
22. Moskvina SV, Konchugova TV. Obosnovanie primeneniya lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2012;5:57-63. Russian.
23. Moskvina SV, Minenkov AA. Mekhanizm perenosa lekarstvennykh veshchestv cherez kozhu metodom lazeroforeza. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010;5:78-84. Russian.
24. Moskvina SV, Minenkov AA, Konchugova TV. Mekhanizmy deystviya chreskozhnogo lazeroforeza s gialuronovoy kislotoy, obosnovanie optimal'nykh parametrov protsedury. Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya. 2011;3:519-24. Russian.
25. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Lazernaya terapiya v pediatrii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
26. Moskvina SV, Ryazanova EA, Rummyantseva NG. Lazeroforez, lazernaya biorevitalizatsiya, lipoliticheskaya i antitsellyulitnaya programmy LAZMIK. Tver', Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
27. Nasedkin AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
28. Zheleznyakova TA, Ryzhevich AA, Solonevich SV. Pat. 15009 BY, 30.10.2011 C1. Sposob vvedeniya lekarstvennogo preparata v organizm cheloveka ili zhivotnogo cherez kozhu ili slizistuyu obolochku. № a 20091047; zayavleno 10.07.2009; opubl. 28.02.2010. Russian.
29. Ulashchik VS, Mumin AN. Pat. 15441 BY, 28.02.2012 C1. Sposob lecheniya lokalizovannogo furunkuleza. № a 20100350; zayavleno 09.03.2010; opubl. 30.10.2011. Russian.
30. Zheleznyakova TA, Ryzhevich AA, Solonevich SV. Pat. 15892 BY, 30.06.2012 C1. Sposob lazeroforeza lekarstvennogo preparata patsiyentu cherez kozhnyy pokrov i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya. № a 20091734; zayavleno 08.12.2009; opubl. 30.06.2010. Russian.
31. Zheleznyakova TA, Ryzhevich AA, Solonevich SV. Pat. 16362 BY, 30.10.2012 C1. Sposob opredeleniya optimal'nogo diapazona dlin voln izlucheniya dlya provedeniya lazeroforeza i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya. № a 20101531; zayavleno 26.10.2010; opubl. 30.04.2011. Russian.
32. Garyuk GI, Kulikova EA, Filatova IV, et al. Pat. 2051618 RU, A61B5/06. Sposob lecheniya bol'nykh vospalitel'nymi zabolevaniyami pridatochnykh pazukh nosa. № 5009045/14; zayavleno 08.07.1991; opubl. 10.01.1996. Russian.

33. Logay IM, Petrunya AM, Panteleev GV, Stepanenko GV. Pat. 21360 UA, 30.04.1998 A. Sposob lecheniya uveita. № 94127854; zayavleno 05.12.1994; opubl. 02.12.1997. Russian.
34. Shulyak SA, Khryachkov VV. Pat. 2144394 RU, MPK A61N5/06. Sposob lecheniya destruktivnogo pankreatita. № 97100680/14; zayavleno 20.01.1997; opubl. 20.01.2000. Russian.
35. Konoplev OI, Dorovskikh VA, Blotskiy AA, Emel'yanenko LM. Pat. 2148424 RU, MPK A61N5/06. Sposob lecheniya zabolevaniy lobnoy i gaymorovoy pazukh. № 98101772/14; zayavleno 29.01.1998; opubl. 10.05.2000. Russian.
36. Shulyak SA, Khryachkov VV. Pat. 2150307 RU, MPK A61N5/067, A61K35/39. Sposob lecheniya destruktivnogo pankreatita. № 97104954/14; zayavleno 31.03.1997; opubl. 10.06.2000. Russian.
37. Gerasimenko MY, Prikuls VF. Pat. 2162719 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya bol'nykh stomatitom. № 2000112372/14; zayavleno 19.05.2000; opubl. 10.02.2001. Russian.
38. Kolosov AA, Khatminskiy YF. Pat. 2179006 RU, MPK A61F9/00. Sposob lecheniya pterigioma. № 97117564/14; zayavleno 22.10.1997; opubl. 10.02.2002. Russian.
39. Gerasimenko MY, Prikuls VF, Filatova EV, et al. Pat. 2184580 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya parodontita / № 2001111479/14; zayavleno 27.04.2001; opubl. 10.07.2002. Russian.
40. Shulyak SA, Shulyak EV. Pat. 2188050 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya ostrogo oslozhnennogo pankreatita. № 2000114129/14; zayavleno 02.06.2000; opubl. 27.08.2002. Russian.
41. Khripkova LS, Klimova TP. Pat. 2195347 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya sindromov giperlipidemii, giperkoagulyatsii, peroksidatsii. № 2001116742/14; zayavleno 15.06.2001; opubl. 27.12.2002. Russian.
42. Zharov VP. Pat. 2195981 RU, MPK A61N5/06. Fotomatrichnoe ustroystvo. № 2000127088/14; zayavleno 09.04.1999; opubl. 10.01.2003. Russian.
43. Gerasimenko MY, Vasil'eva EV, Filatova EV, Kuvshinov EV. Pat. 2203703 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya bolevoogo disfunktsional'nogo sindroma visochno-nizhnechelyustnogo sustava. № 2001131078/14; zayavleno 20.11.2001; opubl. 10.05.2003. Russian.
44. Shulyak SA, Shulyak EV. Pat. 2216280 RU, MPK A61B17/00. Sposob modernizatsii podgotovki operatsionnogo polya k operatsii. № 2002104527/14; zayavleno 19.02.2002; opubl. 20.11.2003. Russian.
45. Gerasimenko MY, Prikuls VF, Rabinovich SA. Pat. 2216365 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya parodontita. № 2002106456/14; zayavleno 14.03.2002; opubl. 20.11.2003. Russian.
46. Ryabtseva AA, Gerasimenko MY, Kazachinskiy VV, Goncharenko NL. Pat. 2217195 RU, MPK A61N5/067, A61F9/008. Sposob lecheniya bol'nykh v rannem posleoperatsionnom periode posle ekstraktsii katarakty. № 2002119643/14; zayavleno 24.07.2002; opubl. 27.11.2003. Russian.
47. Zinatullin RM, Gil'manov AZ, Khunafin SN, Simonova ES. Pat. 2220741 RU, MPK A61K38/43, A61P17/02. Sposob lecheniya i profilaktiki razvitiya gipertroficheskikh i keloidnykh rubtsov. № 2002105074/14; zayavleno 26.02.2002; opubl. 10.01.2004. Russian.
48. Nikitin AA, Gerasimenko MY, Malychenko NV, et al. Pat. 2234961 RU, MPK A61N5/067, A61F9/008. Sposob lecheniya bol'nykh s gnoyno-nekroticheskimi zabolevaniyami chelyustno-litsevoy oblasti № 2003127981/14; zayavleno 18.09.2003; opubl. 27.08.2004. Russian.
49. Zubareva LN, Marchenkova TE. Pat. 2236207 RU, MPK A 61F9/008A. Sposob lecheniya tsentral'nykh distrofiy setchatki. № 2002134714/14; zayavleno 24.12.2002; opubl. 20.09.2004. Russian.
50. Nikitin AA, Gerasimenko MY, Filatova EV, et al. Pat. 2239470 RU, MPK A 61F9/008A. Sposob lecheniya khronicheskikh odontogennykh gaymoritov s oro-antral'nym soust'em. № 2003126141/14; zayavleno 27.08.2003; opubl. 10.11.2004. Russian.
51. Gerasimenko MY, Zhdanov EV, Fevrileva AY, Prikuls VF. Pat. 2241507 RU, MPK A61N5/067. Sposob lecheniya parodontita. № 2003126142/14; zayavleno 27.08.2003; opubl. 10.12.2004.
52. Blotskiy AA, Tseluyko SS, Elanskaya ES, Shtarberg MA. Pat. 2252047 RU, MPK A 61 N 5/067. Sposob lazeroforeza imoksipina. № 2003121216/14; zayavleno 08.07.2003; opubl. 10.01.2005. Russian.
53. Chernov VN, Sharkovskaya TE, Rodakov AV. Pat. 2261128 RU, MPK A61N5/06, A61K33/00. Sposob lecheniya troficheskikh yazv i dlitel'no nezazhivayushchikh gnoynykh ran. № 2002135546/14; zayavleno 26.12.2002; opubl. 27.09.2005. Russian.
54. Stroitelev VV, Fedorishchev IA, Khazov MB. Pat. 2268052 RU, MPK A61K31/728, A61K31/738, A61P19/02. Sredstvo dlya lecheniya vospalitel'nykh i degenerativnykh zabolevaniy sustavov (varianty), sposob lecheniya vospalitel'nykh i degenerativnykh zabolevaniy sustavov (varianty) i ustroystvo dlya dostavki lekarstvennogo sredstva k porazhennomu uchastku. № 2004101940/15; zayavleno 27.01.2004; opubl. 20.01.2006. Russian.
55. Gerasimenko MY, Molochkov VA, Shuvalov GN, et al. Pat. 2278660 RU, MPK A61K31/14, A61N5/067, A61H33/00, A61P17/06. Sposob lecheniya psoriaza. № 2004133539/14; zayavleno 17.11.2004; opubl. 27.06.2006. Russian.

56. Blotskiy AA, Dorovskikh VA, Rubis IA. Pat. 2281797 RU, MPK A61N5/067, A61K31/444, A61P11/04. Sposob lazeroforeza emoksipina v lakunakh nebnnykh mindalin. № 2005108153/14; zayavleno 22.03.2005; opubl. 20.08.2006. Russian.
57. Beydik OV, Kapralov SV, Stepukhovich SV, et al. Pat. 2294227 RU, MPK A61N5/067, A61K38/48, A61P19/02. Sposob lecheniya degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy pozvonochnika i krupnykh sustavov / № 2005133919/14; zayavleno 02.11.2005; opubl. 27.02.2007. Russian.
58. Ioyleva EE, Zelentsov SN, Duginov AG. Pat. 2300351 RU, MPK A61F900, A61N130, A61N132. Sposob lecheniya patologii zritel'nogo nerva i setchatki. №2005132023/14; zayavle-no 18.10.2005; opubl. 10.06.2007. Russian.
59. Gerasimenko MY, Khokhlova ZV, Filatova EV, et al. Pat. 2301692 RU, MPK A61N5/067, A61K31/51, A61K31/4415, A61K31/714, A61P1/02. Sposob lecheniya parodontita. № 2006103588/14; zayavleno 08.02.2006; opubl. 27.06.2007. Russian.
60. Blotskiy AA, Kalinichenko NV. Pat. 2308303 RU, MPK A61N5/067, A61K31/341, A61K36/15, A61P11/00. Sposob lecheniya ostrogo i khronicheskogo gaymorita i frontita. № 2006120265/14; zayavleno 08.06.2006; opubl. 20.10.2007. Russian.
61. Pakhomov AG, Pakhomov IA. Pat. 2356588 RU, MPK A61N5/067. Sposob kupirovaniya bolevoogo sindroma pri mezhpozvonkovykh gryzhakh. № 2007144968/14; zayavleno 03.12.2007; opubl. 27.05.2009. Russian.
62. Moskvina SV. Pat. 2456035 RU, MPK A61N5/067, A61K31/728, A61P43/00. Sposob lazeroforeza biologicheskimi aktivnymi veshchestvami. № 2010145006/14; zayavleno 03.11.2010; opubl. 20.07.2012. Russian.
63. Kuz'menko OV, Rossoshanskiy AY, Koreneva SN. Pat. 2460502 RU, MPK A61F9/008, A61K38/04, A61K38/05, A61P27/12. Sposob lecheniya vozrastnoy nachinayushchey katarakty. №2011126780/14; zayavleno 29.06.2011; opubl. 10.09.2012. Russian.
64. Gokhua TI, Smolyakova GP. Pat. 2476194 RU, MPK A61F9/01, A61K31/711, A61P27/02, A61N2/02, A61N5/067. Sposob lecheniya posleoperatsionnykh otekov rogovitsy v khirurgii vozrastnykh katarakt. № 2011140440/14; zayavleno 06.10.2011; opubl. 27.02.2013. Russian.
65. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2491895 RU, MPK A61B18/20, A61N5/067, A61P39/06. Sposob lazernogo vosstanovleniya nosovogo dykhaniya. № 2012106535/14; zayavleno 22.02.2012; opubl. 10.09.2013. Russian.
66. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2492835 RU, MPK A61B18/20, A61N5/067, A61P39/06. Sposob lazernogo issecheniya sinekhiy polosti nosa. № 2012106543/14; zayavleno 22.02.2012; opubl. 20.09.2013. Russian.
67. Lemyakina EV, Zharkin NA, Burova NA. Pat. 2495689 RU, MPK A61N5/067, A61M31/00, A61K35/02, A61K35/10, A61P31/00. Sposob lecheniya podostrykh i khronicheskikh nespetsificheskikh tservitsitov nerazhavyshim zhenshchinami, vklyuchayushchiy kurs lazernogo fotoforeza s primeneniem bal'neologicheskogo sredstva «El'ton»-gel'. № 2011133262/14; zayavleno 08.08.2011; opubl. 20.10.2013. Russian.
68. Gerasimenko MY, Nikitin AA, Sipkin AM, et al. Pat. 2519361 RU, MPK A61N5/067, A61L15/44, A61B17/24. Sposob lecheniya odontogennoy verkhnechelyustnoy sinusity s oro-antral'nym sous't'em. № 2012146259/14; zayavleno 30.10.2012; opubl. 10.06.2014. Russian.
69. Oltarzhevskaya ND, Gerasimenko MY, Khrykova AG, et al. Pat. 2523417 RU, MPK A61K31/00, A61N5/06, A61P11/04. Sposob lecheniya khronicheskogo tonzillita u detey. № 2013110790/15; zayavleno 12.03.2013; opubl. 20.07.2014. Russian.
70. Tvorogova AV, Rukin EM. Pat. 2531442 RU, MPK A61N5/00. Kosmetologicheskoe ustroystvo dlya fotoforeza mikroelementov. №2013103761/14; zayavleno 29.01.2013; opubl. 29.01.2013. Russian.
71. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2566436 RU, MPK A61B18/22, A61N5/06, A61K31/44, A61P27/00, A61P39/06, A61M5/32. Sposob fototerapii antioksidantom pri khronicheskom polipoznom rinosinusite. № 2014116783/14; zayavleno 24.04.2014; opubl. 27.10.2015. Russian.
72. Khaybullina RR, Gerasimova LP, Gil'mutdinova LT, et al. Pat. 2567464 RU, MPK A61N5/067, A61K31/734, A61K33/06, A61K35/14, A61P1/02, A61M35/00. Sposob lecheniya parodontita s ispol'zovaniem gelya Kanal'gat. №2014147261/14; zayavleno 24.11.2014; opubl. 08.10.2015. Russian.
73. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2570532 RU, MPK A61N5/06, A61B18/20, A61K31/44, A61P39/06. Sposob fototerapii pri khronicheskom polipoznom rinosinusite. № 2014116459/14; zayavleno 23.04.2014; opubl. 10.12.2015. Russian.
74. Novakovskiy AL, Lositskiy EA, Mostovnikova GR, et al. Pat. 9009 BY, 28.02.2007 C1. Sposob lecheniya revmatoidnogo artrita. № a 20011052; zayavleno 10.12.2001; opubl. 30.06.2003. Russian.
75. Kochubeev GA, Novakovskiy AL, Novakovskaya OA, Lositskiy EA. Pat. 9523 BY, 30.08.2007 C1. Sposob lecheniya koksoartroza. № a 20050186; zayavleno 25.02.2005; opubl. 30.10.2006. Russian.
76. Novakovskiy AL, Kochubeev GA, Goretskiy KG, et al. Pat. 9596 BY, 30.08.2007 C1. Sposob lecheniya cheshuychatogo lishaya / № a 20050068; zayavleno 25.01.2005; opubl. 30.08.2006. Russian.

77. Novakovskiy AL, Novakovskaya OA, Lositskiy EA, Kochubeev GA. Pat. 9882 BY, 30.10.2007 C1. Sposob lecheniya pyatochnoy shpory. № a 20050256; zayavleno 18.03.2005; opubl. 30.12.2006. Russian.
78. Korzhova VV, Tsvetaeva TY, Sal'nikova ZV, Movchan SI. Pat. 2001644 RU, MPK A61N5/06. Sposob lecheniya urogenital'nogo kandidoza. № 4924718; zayavleno 21.02.1991; opubl. 30.10.1993. Russian.
79. Zharov VP. Pat. 2203112 RU, MPK A61N5/06. Sposob dlya kompleksnoy fotokorreksii vesa. № 2000132985/14; zayavleno 28.12.2000; opubl. 28.12.2000. Russian.
80. Pinchuk TP, Il'yashenko KK, Luzhnikov EA, et al. Pat. 2213591 RU, MPK A61N5/06, A61K31/44, A61P. Sposob lecheniya khimicheskikh ozhogov zheludka. № 2002107410/14; zayavleno 26.03.2002; opubl. 10.10.2003. Russian.
81. Brusenina ND, Rybalkina EA. Pat. 2227017 RU, MPK A61K9/06, A61N5/06, A61P1/04. Sposob lecheniya khronicheskikh retsdiviruyushchikh treshchin gub i sochetaniy khronicheskikh retsdiviruyushchikh treshchin gub s eksfoliativnym ili atopicheskim kheylytami. № 2002134786/152002134786/15; zayavleno 24.12.2002; opubl. 20.04.2004. Russian.
82. Muslimov SA, Nigmatullin RT, Khatmullin IF, Mukhametova ZR. Pat. 2269349 RU, MPK A61K 35/00, A61N 5/067, A61P 1/00. Sposob lecheniya i profilaktiki rubtsovykh striktur pishchevoda posle khimicheskikh ozhogov. № 2004121297/14; zayavleno 12.07.2004; opubl. 10.02.2006. Russian.
83. Kupeev VG, Kupeeva EV. Pat. 2290229 RU, MPK A61N5/067, A61H1/02, A61K36/38, A61K38/43, A61P9/10. Sposob lecheniya oslozhnennykh osteokhondrozom zabolevaniy serdtsa i perifericheskikh sudov konechnostey. № 2004128357/14; zayavleno 24.09.2004; opubl. 27.12.2006. Russian.
84. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2566211 RU, MPK A61N5/067, A61B18/20, A61K31/44, A61P39/06. Sposob lazeroforeza pri lechenii khronicheskogo polipoznogo rinosinusa. № 2014116461/14; zayavleno 23.04.2014; opubl. 20.10.2015. Russian.
85. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2570530 RU, MPK A61N5/06, A61B18/20, A61K31/44, A61P39/06. Sposob svetodiodnoy fototerapii pri khronicheskom polipoze polosti nosa. № 2014116710/14; zayavleno 24.04.2014; opubl. 10.12.2015. Russian.
86. Blotskiy AA, Blotskiy RA, Karpishchenko SA. Pat. 2570543 RU, MPK A61N5/06, A61B18/20, A61K31/44, A61P39/06. Sposob svetodiodnoy fototerapii pri khronicheskom polipoze polosti nosa. № 2014116708/14; zayavleno 24.04.2014; opubl. 10.12.2015. Russian.
87. Rak AV. Vliyanie lazeroforeza na uroven' endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti. Ukraïns'kiy stomatologichniy al'manakh. 2013;1:38-41. Russian.
88. Ryazanova EA. Fizicheskie sposoby vosstanovitel'noy meditsiny v dermatokosmetologii [dissertation]. Tula (Tula region); 2007. Russian.
89. Ryazanova EA, Khadartsev AA. Lazeroforez gialuronovoy kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noy terapii narusheniy funktsiy kozhi [Laser phoresis of hyaluronic acid in the prevention and treatment of disorders of the skin regenerative functions]. Fundamental'nye issledovaniya. 2006;9:110-1. Russian.
90. Fedorova TA, Moskvina SV, Apolikhina IA. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
91. Khadartsev AA, Bekhtereva TL, Kartashova NM, Kidalov VN, Natarova EV, Filatova IV, Fudin NA, Chub SG. Elektromiostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v vosstanovitel'nom periode pri psikhoemotsional'nom stresse posle sportivnoy travmy [Electromyostimulation and laser phoresis biologically active substances in the recovery period at psycho-emotional stress after a sports injury]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;4:103-5. Russian.
92. Khadartsev AA, Fudin NA. Vozmozhnosti innovatsionnykh mediko-biologicheskikh tekhnologiy v sporte vysshikh dostizheniy [Features innovative medical and biological technologies in the sphere of sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 March 23];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5087.pdf>.
93. Khadartsev AA, Zilov VG, 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 [Regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA, Gontareva SN, Es'kova VM. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. T. I. Russian.
94. Khadartsev AA, Krayukhin AV, Kvasov DV, Chub SG. Kontrol' effektivnosti fitolazeroforeza pri sudistykh oslozhnennykh sakharnogo diabeta 2 tipa [Monitoring the effectiveness fitolazeroforeza vascular complications of type 2 diabetes]. Fundamental'nye issledovaniya: Tez. dokl. zaochnoy elektronnoy konferentsii «Diagnostika i lechenie naibolee rasprostranennykh zabolevaniy cheloveka». 2005;4:40-1. Russian.
95. Khadartsev AA, Kupeev VG. Nevrogennyy stress v patogeneze dobrokachestvennykh gormonozavimimykh obrazovaniy i ikh diagnostika i lechenie metodom fitolazeroforeza [Neurogenic stress in the pathogenesis of benign hormone-dependent entities and their diagnosis and treatment method fitolazeroforeza]. Tavricheskiy zhurnal psikiatrii. 2002;6(19):42-4. Russian.

96. Khadartsev AA, Kupeev VG, Troitskaya EA. Lechenie ishemiceskoy bolezni serdtsa i essentsial'noy arterial'noy gipertenzii metodom fitolazeroforeza [Treatment of coronary heart disease and essential hypertension by fitolazeroforeza]. V sb. «Meditsinskie aspekty kvalitologii». L'vov; 2003. Russian.

97. Khadartsev AA, Guseynov AZ, Kazakova LG, Kupeev VG. Fitolazeroforez v komplekse lechenno-vosstanovitel'nykh meropriyatiy pri zhelchno-kamennoy bolezni [Fitolazeroforez in the complex of rehabilitation actions in cholelithiasis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2003;1–2:87-8. Russian.

98. Khadartsev AA, Kartashova NM, Kidalov VN, Filatova IV, Mitrofanov IV. Lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv i elektromiostimulyatsiya v vosstanovitel'noy meditsine pri sportivnykh travmakh [Laser phoresis biologically active substances and electromyostimulation in regenerative medicine sports injuries]. Aktual'nye voprosy vosstanovitel'noy meditsiny. 2005;1:24-7. Russian.

99. Khadartsev AA, Vaslavskiy LM, Kupeev VG, Fomina TL. Fitolazeroforez v lechenii sosudistyykh oslozhneniy sakharnogo diabeta [Fitolazeroforez in the treatment of vascular complications of diabetes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(3):44-6. Russian.

100. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronateriia v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Koronateriia combined with laser phoresis fitomelanina with angina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92-5. Russian.

101. Khadartsev AA, Kupeev VG, Troitskaya EA. Tekhnologiya fitolazeroforeza [fitolazeroforeza Technology]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2001. Russian.

102. Khadartsev AA, Fudin NA, Chernyshev SV. Mediko-biologicheskie tekhnologii v upravlenii trenirovochnym protsessom i sorevnovatel'noy deyatelnosti vysshey kvalifikatsii [Biomedical technology in the management training process and competitive activity of highly qualified athletes]. Vestnik sportivnoy nauki. 2015;3:34-7. Russian.

103. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii [Drug-free technology]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

104. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, et al. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve [Medical and biological aspects of rehabilitation and recovery technologies in obstetrics]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2013. Russian.

105. Khadartsev AA, Fudin NA, Moskvina SV. Elektrolazernaya miostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v sporte (obzor) [Electrolaser stimulation and laser phoresis of biologically active substances in sport (review)]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2016;2:59-67. Russian.

106. Khrykova AG. Lazernaya terapiya i novye perevyazochnye materialy v lechenii detey s verkhnechelyustnymi sinusitami [Laser therapy and new dressings in the treatment of children with maxillary sinusitis] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian.

107. Kupeev RV, Kasaeva EV, Kupeev VG. Fitolazeroforez – kompleksnyy podkhod lecheniya khronicheskikh zabolevaniy vnutrennikh organov [Fitolazeroforez - an integrated approach the treatment of chronic diseases of internal organs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Sep 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4920.pdf>.

108. Naumova EM, Zilov VG, Agasarov LG, Belyaeva EA. Otsenka effektivnosti lazero-foreza fitoekdisterooidov v reabilitologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Evaluating the effectiveness of laser phoresis phytoecdysteroids in Rehabilitation]. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Apr 29];2 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/00.html/5436.pdf>. DOI: 10.12737/19644.

109. Shtilerman AL. Lazernye gipotenzivnye i stimuliruyushchie metody lecheniya pervichnoy nestabilizirovannoy glaukomy [dissertation]. Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region); 2003. Russian.

Библиографическая ссылка:

Эриванцева Т.Н. Патентование методики лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8–4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-4.pdf> (дата обращения: 25.10.2016). DOI: 10.12737/22333.

**ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ И ЛАЗЕРНОЕ ОСВЕЧИВАНИЕ КРОВИ – ПАТЕНТОВАНИЕ В РОССИИ
(обзор литературы)**

Т.Н. ЭРИВАНЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Институт Промышленной Собственности», Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, 125993, Россия, e-mail: ru-patent@mail.ru

Аннотация. Лазерное освечивание крови – один из самых известных и распространённых методов лазерной терапии, эффективной и востребованной российской медицинской технологии с доказанной высокой эффективностью лечения в самых разных областях медицины и косметологии.

Наличие патента подтверждает мировую новизну разработки. Кроме того, патент является гарантией того, что конкуренты не смогут проникнуть в сферу влияния патентообладателя, блокировать дальнейшую исследовательскую работу учёных, внедрение их изобретений в практическую сферу.

В работе проанализированы патентные документы, касающиеся способов лазерного освечивания крови и устройств для его реализации. Анализ патентной активности по защите интеллектуальной собственности показал, что за период с 1931 года по сентябрь 2016 года в России оформлено 302 патентных документа. Наибольшая изобретательская активность по рассматриваемому направлению отмечена в период с 1990 по 1998 годы.

Ключевые слова: лазерная терапия, лазерное освечивание крови, патентование, изобретения.

**LOW LEVEL LASER THERAPY AND LASER IRRADIATION OF BLOOD – PATENTING
IN RUSSIA (literature report)**

T.N. ERIVANTSEVA

*Federal State Institution «Federal Institute of Industrial Property»,
Berezhkovskaya nab., 30, Bldg. 1, Moscow, 125993, Russia, e-mail: ru-patent@mail.ru*

Abstract. Laser irradiation of blood is one of the best known and most common laser therapy methods, an effective and popular Russian medical technique with proven high efficiency of treatment in the most diverse areas of medicine and cosmetology.

A patent availability confirms an international novelty of the invention. Furthermore, the patent is the guarantee that competitors will not be able to penetrate into the sphere of influence of the patent owner, to block further scientists' research, implementation of their inventions into practical sphere.

This paper analyzes the patent documents relating to the methods of laser irradiation of blood and devices for its implementation. Analysis of patent activity on intellectual property protection related to the laser irradiation of blood showed that 302 patent document were obtained in Russia in a period from 1931 to September 2016. The most inventive activity on the subject is marked in a period from 1990 to 1998.

Key words: low level laser therapy, laser irradiation of blood, patenting, inventions.

Основным способом подтверждения новизны своей идеи является патентование. Ещё во времена авторских свидетельств в СССР изобретатели в области медицины большое внимание уделяли патентованию способов лечения, изобретения в области физиотерапии тогда и в новейшей истории России занимали ведущее место в массиве медицинских патентов. В последние 5 лет отмечается снижение количества подаваемых заявок в области физиотерапии – здесь и далее под этим термином подразумеваются различные физиотерапевтические методы (электротерапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия и др.).

На рис. 1 представлено распределение полученных патентов на изобретения за период с 2000 года до сентября 2016 года в области физиотерапии и отдельно – лазерная терапия. Поиск проводился по БД ФИПС (<http://www1.fips.ru>). Из представленной диаграммы наглядно видно, что изобретения по лазерной терапии являются наиболее интересной темой с точки зрения изобретателей – доля патентов по лазерной терапии составляет до 40% от общего количества патентов в области физиотерапии. С 2010 года наметился спад патентной активности разработчиков как в целом в области физиотерапии, так и в лазерной терапии, в частности.

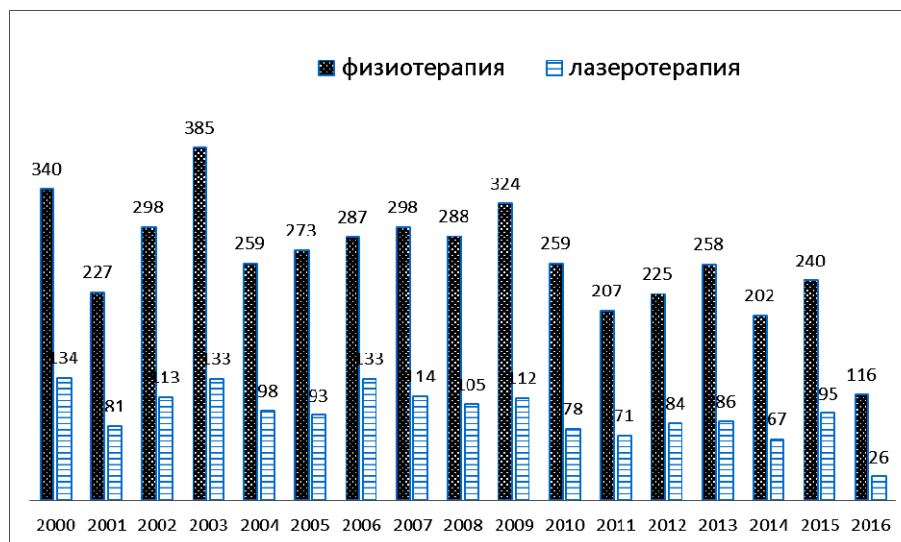


Рис. 1. Распределение патентов на изобретения за период с 2000 года по сентябрь 2016 года в области физиотерапии и отдельно – лазерная терапия (включая «способы» и «устройства»)

Однако в последние годы государство активно стимулирует учёных к разработкам инновационных проектов, тесно взаимосвязывая их финансовое благополучие со степенью научной активности. В частности, с 1 октября 2014 действует постановление Правительства, регламентирующее правила выплаты вознаграждения за служебные изобретения (Постановление Правительства РФ от 04.06.2014 № 512 «Об утверждении Правил выплаты вознаграждения за служебные изобретения, служебные полезные модели, служебные промышленные образцы»).

Кроме того, патент выдаётся в случае соответствия разработки мировой новизне, что является крайне важным при защите кандидатской или докторской диссертаций, являясь дополнительным подтверждением новизны полученных научных данных. Также, в соответствии с п. 13 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, к публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени, приравниваются патенты на изобретения, патенты (свидетельства) на полезную модель, патенты на промышленный образец, зарегистрированные в установленном порядке.

Немаловажным является и тот факт, что сведения о патенте публикуются в зарубежных патентных базах. В настоящее время большинство отечественных журналов по-прежнему издаются лишь на русском языке и публикуемые в них статьи не доступны зарубежным читателям даже в объёме реферата. Сведения же о патенте публикуются на английском языке. Например, информацию о своем патенте можно найти в базе данных европейского патентного ведомства (www.epo.org). Очевидно, что это позволяет отечественным изобретателям без дополнительных затрат заявить о себе мировому сообществу.

Развивающееся международное сотрудничество, создание совместных предприятий, активное участие отечественных специалистов в зарубежных научных мероприятиях, приводит к разглашению сути разработок отечественных специалистов, возникает риск патентования изобретений третьими лицами. При этом именно наличие патента является гарантией того, что конкуренты не смогут проникнуть в сферу влияния патентообладателя, заблокировать дальнейшую исследовательскую работу учёных и внедрение их изобретений в практическую сферу.

Таким образом, патентование является значимым звеном научной деятельности исследователей в области медицины.

Исследовать особенности патентования всей лазерной терапии, тем более физиотерапии, не представляется возможным в силу чрезвычайной обширности темы. Но возможен анализ каких-то направлений, отдельных методик (методов). Пожалуй, наиболее известным способом лазерной терапии является лазерное освечивание крови. Достаточно долго этот вариант воздействия называли «облучение крови» (так и звучит в большинстве публикаций, в том числе и патентов), однако современные нормативы и официальные клинические рекомендации рекомендуют использовать более приемлемый термин, не отпугивающий пациентов и соответствующий самой сути методики – лазерный свет, освечивание [12, 17, 18].

Исторически сложилось так, что кровь с терапевтическими целями начали освечивать («облучать») ультрафиолетовым (УФ) светом ещё в 20-х годах прошлого века в Германии [5]. В 1931-1932 гг. в России были получены первые патенты на проведение этой физиотерапевтической процедуры, которая известна до сих пор, как ультрафиолетовое облучение крови (УФОК) [2, 3].

Важно, что УФОК проводят исключительно экстракорпорально, когда кровь выводится наружу, «облучается» в специальной кювете и возвращается в организм человека. Такой метод называется *экстракорпоральное осветивание крови* (ЭОК).

Известно, что замена некогерентных источников света (ламп) на лазеры и использование *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ), т. е. когерентного, монохроматического и поляризованного света, исторически обусловлено и позволило повысить эффективность светолечения, а также отказаться от достаточно сложной методики ЭОК и перейти к простым в реализации и значительно более эффективным способам доставки световой энергии. В лазерной терапии используют исключительно *внутривенное лазерное осветивание крови* (ВЛОК) и *неинвазивное лазерное осветивание крови* (НЛОК) [5, 16].

Абсолютная безопасность и эффективность ВЛОК давно доказана [8, 16], в целом детально изучены механизмы терапевтического (биологического) действия НИЛИ [14, 15], что позволяет более активно развивать направление.

Для ВЛОК изначально использовали только НИЛИ с длиной волны 635 нм (красный спектр), но в настоящее время опубликованы многочисленные работы, доказывающие эффективность использования разных длин волн и мощности (от УФ до ИК спектра) [5, 6]. Для НЛОК чаще всего используют импульсные лазерные диоды красного спектра (длина волны 635 нм, длительность импульса 100-150 нс, импульсная мощность 5-40 Вт), предпочтительнее матричные излучающие головки, содержащие 8-10 лазерных диодов [11, 20, 23, 25].

Области применения различных вариантов лазерного осветивания крови постоянно расширяются:

- акушерство и гинекология [24];
- дерматология и косметология [4];
- неврология [9, 10];
- оториноларингология [22];
- педиатрия [19];
- психиатрия [21];
- стоматология [11];
- урология [7].

В последнее время значительно возрос интерес к российским медицинским технологиям во всём мире, поэтому актуальность патентования многократно усиливается. Лазерное осветивание крови постоянно совершенствуется, и российским учёным, с одной стороны, нужно не потерять свой приоритет, с другой стороны, понимать тенденции развития направления, поэтому анализ патентных документов, выданных за время существования метода, исключительно важен.

Значительная глубина поиска (с 1931 года по сентябрь 2016 года) обусловлена тем, что методология осветивания крови развивалась длительное время с использованием некогерентных источников света. Поиск проводился по патентной базе данных Федерального института промышленной собственности (<http://www1.fips.ru>), были включены отечественные патентные документы, в том числе авторские свидетельства СССР.

На рис. 2 представлено распределение количества патентных документов, касающихся методик осветивания крови, по годам.

За период с 1931 по сентябрь 2016 года получено 302 отечественных патентных документа на способы и устройства для осветивания крови, как лазерным, так и некогерентным светом.

Данные, представленные на рис. 2, демонстрируют период значимой патентной активности изобретателей с 1990 по 1998 гг., который по праву можно считать расцветом ВЛОК. Дальнейшая активность, по сути, характеризуется разработкой не как таковых методик осветивания крови, но активным изучением аспектов фотодинамической терапии, составным элементом которой является, в том числе, ВЛОК. Также получено много патентных документов на неинвазивный вариант лазерного осветивания крови, как альтернатива ВЛОК.

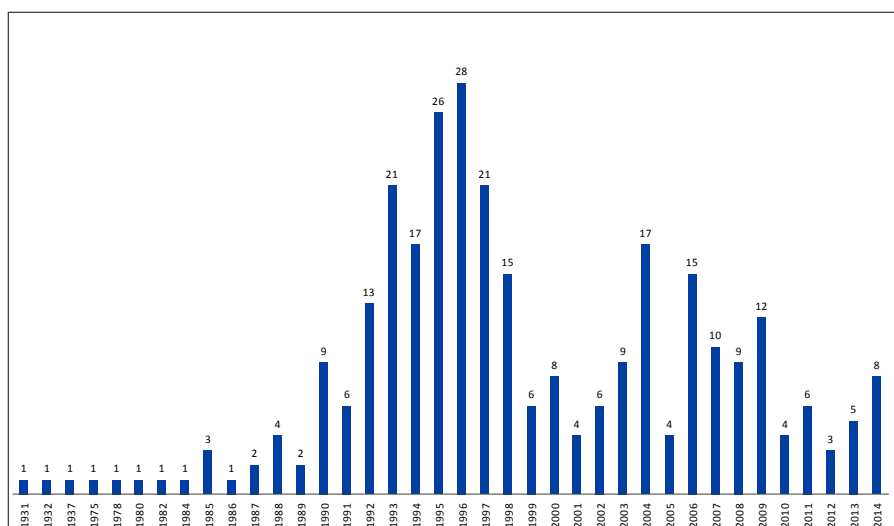


Рис. 2. Количество патентных документов по годам, относящихся к различным методикам осветивания крови

В табл. 1 перечислены патентообладатели, имеющие патентные документы на разработки, связанные с лазерным осветиванием крови («способы» и «устройства»).

Таблица 1

«ТОП-5» патентообладателей, защитивших свои разработки по лазерному осветиванию крови патентными документами (5 и более патентных документов)

№	Наименование патентообладателя	Количество патентов
1.	Московский областной научно-исследовательский клинический институт	11
2.	ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»	11
3.	Москвин Сергей Владимирович	7
4.	ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко»	5
5.	ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»	5

Распределение изобретательской активности по разделам медицины представлено в табл. 2, в которую включены разделы медицины, по заболеваниям которых получено 10 и более патентных документов.

Таблица 2

«ТОП-6» изобретательской активности по разделам медицины в области лазерного осветивания крови

№ места	Наименование раздела медицины	Доля	Количество патентных документов
1.	Офтальмология	8%	25
2.	Гинекология	7%	20
3.	Кардиология	6%	19
4.	Дерматология	5%	15
5.	Неврология	5%	14
6.	Урология	3%	10

Анализ патентных документов показал, что лидирующим разделом медицины является офтальмология (8% от общего числа патентных документов по рассматриваемой теме), второе место занимает гинекология, третье место у кардиологии. Остальные документы или относятся к разделам медицины,

имеющих менее 10 патентных документов, или характеризуют «универсальные разработки» («способы», «устройства») без указания на решение какой-либо конкретной медицинской проблемы.

«Универсальные разработки» также можно условно разделить по принципу доставки световой энергии – ВЛОК, НЛОК и ЭОК (рис. 3).

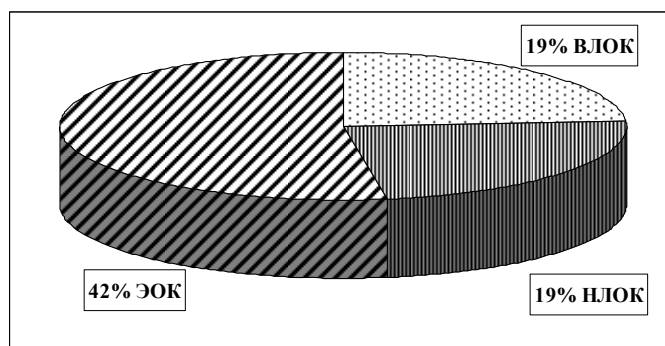


Рис. 3. Распределение разработок, касающихся различных способов доставки световой энергии

Преобладание количества патентных документов, полученных на разработки методов ЭОК (42%) по сравнению с ВЛОК (19%) и НЛОК (19%), представленное на диаграмме (рис. 3) связано с длительностью применения освечивания крови. Так, методы ЭОК начали разрабатываться с 1931 г. (тогда просто не существовало иных вариантов доставки), ВЛОК – с 1981 г., НЛОК – с 1998 г.

Из анализа патентных документов можно сделать следующие **выводы**:

1. Методы лазерного освечивания крови (как способы лечения, так и устройства) продолжает развиваться.

2. Дальнейшее развитие направления в целом связано с использованием исключительно когерентных источников света – лазеров.

3. Экстракорпоральный способ доставки световой энергии постепенно вытесняется внутривенным и неинвазивным.

Литература

1. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 72 с.
2. Виленкин Л.Я. А.с. 22824 СССР. Приспособление для воздействия световыми лучами на жидкость. № 44310; заявлено 05.04.1929; опубл. 30.09.1931
3. Виленкин Л.Я. А.с. 25652 СССР. Аппарат для облучения жидкости ультрафиолетовыми лучами и воздействия на нее ионизированным воздухом. № 90093; заявлено 15.06.1931; опубл. 31.03.1932.
4. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М.–Тверь: Триада, 2010. 400 с.
5. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 40 с.
6. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 336 с.
7. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 132 с.
8. Капустина Г.М., Москвин С.В., Титов М.Н. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) // Medical Marketing & Media. 1996. № 24. С. 20–21.
9. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 1 с.
10. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 360 с.
11. Кречина Е.К., Маслова В.В., Шидова А.В., Москвин С.В. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, вып. 2. С. 22–26.
12. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации / Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., Москвин С.В. [и др.]. М., 2015. 80 с.

13. Лазерная терапия заболеваний мочеполовой сферы / Москвин С.В., Муфагед М.Л., Буйлин В.А. [и др.]. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 160 с.
14. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 167–172.
15. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: витилиго. М.: НПЦ «Техника», 2003. 125 с.
16. Москвин С.В. Лазеротерапия, как современный этап гелиотерапии (исторический аспект) // Лазерная медицина. 1997. Т. 1, вып. 1. С. 44–49.
17. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
18. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2014. 896 с.
19. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 480 с.
20. Москвин С.В. Пат. 2539535 RU, МПК А61N5/067. Матричный лазерный излучатель для физиотерапевтического аппарата. № 2013137646/14. Заявлено 12.08.2013. Оpubл. 20.01.2015. Бюл. № 2.
21. Наседкин А.А., Москвин С.В. Лазерная терапия больных героиновой наркоманией. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 48 с.
22. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
23. Терапия матричными импульсными лазерами красного спектра излучения / Москвин С.В., Наседкин А.Н., Кочетков А.В. [и др.]. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 112 с.
24. Фёдорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
25. Экспериментальное обоснование использования лазерного излучения при аутодермопластике / Жуков Б.Н., Лысов Н.А., Москвин С.В. [и др.] // Лазерная медицина. 2003. Т. 7, вып. 3-4. С. 45–54.

References

1. Amirkhanyan AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v stomatologii [Laser therapy in dentistry]. Moscow–Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.
2. Vilenkin LY. A.s. 22824 SSSR. Prispoblenie dlya vozdeystviya svetovymi luchami na zhidkost' [Adaptation to the impact of light rays on the liquid]. № 44310; zayavleno 05.04.1929; opubl. 30.09.1931. Russian.
3. Vilenkin LY. A.s. 25652 SSSR. Apparat dlya oblucheniya zhidkosti ul'trafiolotovymi luchami i vozdeystviya na nee ionizirovannym vozdukhom [Apparatus for irradiating the liquid with ultraviolet rays, and exposure to the ionized air]. № 90093; zayavleno 15.06.1931; opubl. 31.03.1932. Russian.
4. Geynits AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v kosmetologii i dermatologii [Laser therapy in dermatology and cosmetology]. Moscow–Tver': Triada; 2010. Russian.
5. Geynits AV, Moskvina SV. Novye tekhnologii vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi: «VLOK+UFOK» i «VLOK-405» [New technologies of intravenous laser irradiation of blood]. Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
6. Geynits AV, Moskvina SV, Achilov AA. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi [Intravenous laser irradiation of blood]. Moscow–Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
7. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii [Laser therapy in urology]. Moscow–Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
8. Kapustina GM, Moskvina SV, Titov MN. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi (VLOK) [Intravenous laser irradiation of blood (VLOK)]. Medical Marketing & Media. 1996;24:20-1. Russian.
9. Kochetkov AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya bol'nykh tserebral'nym insultom [Laser therapy of patients with cerebral stroke]. Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
10. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii [Laser therapy in neurology]. Moscow–Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
11. Krechina EK, Maslova VV, Shidova AV, Moskvina SV. Sravnitel'naya otsenka vozdeystviya na mikrotsirkulyatsiyu nizkointensivnogo impul'snogo i nepreryvnogo lazernogo izlucheniya krasnogo i infrakrasnogo diapazonov spektra v kompleksnoy terapii khronicheskogo parodontita [Comparative assessment of the impact on microcirculation of low-intensity pulsed and continuous laser radiation of red and infrared spectral bands in the treatment of chronic periodontitis]. Lazernaya meditsina. 2009;13(2):22-6. Russian.
12. Gerasimenko MY, Geynits AV, Moskvina SV, et al. Lazernaya terapiya v lechenno-reabilitatsionnykh i profilakticheskikh programmakh: klinicheskie rekomendatsii [Laser therapy in the treatment and rehabilitation and prevention programs: clinical guidelines]. Moscow; 2015. Russian.
13. Moskvina SV, Mufaged ML, Buylin VA, et al. Lazernaya terapiya zabolevaniy mocheполовой sfery [Laser therapy urogenital diseases]. Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.

14. Moskvin SV. K voprosu o mekhanizmaxh terapevticheskogo deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya (NILI) [To a question about the mechanisms of therapeutic action of low-intensity laser (LLLT)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(1):167-72. Russian.
15. Moskvin SV. Lazernaya terapiya v dermatologii: vitiligo [Laser therapy in dermatology: Vitiligo]. Moscow: NPLTs «Tekhnika»; 2003. Russian.
16. Moskvin SV. Lazeroterapiya, kak sovremennyy etap gelioterapii (istoricheskiy aspekt) [Laser therapy is the current stage of heliotherapy (historical aspect)]. Lazernaya meditsina. 1997;1(1):44-9. Russian.
17. Moskvin SV. Osnovy lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [Basics of laser therapy. A series of "effective laser therapy."]. T. 1. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
18. Moskvin SV. Effektivnost' lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [The effectiveness of laser therapy. A series of "effective laser therapy."]. T. 2. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2014. Russian.
19. Moskvin SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Lazernaya terapiya v pediatrii [Laser therapy in pediatrics]. Moscow-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
20. Moskvin SV. Pat. 2539535 RU, MPK A61N5/067. Matrichnyy lazernyy izluchatel' dlya fizioterapevticheskogo apparata [Matrix laser transmitter for the physical therapy apparatus.]. № 2013137646/14. Zayavleno 12.08.2013. Opubl. 20.01.2015. Byul. № 2. Russian.
21. Nasedkin AA, Moskvin SV. Lazernaya terapiya bol'nykh geroinovoy narkomaniey [Laser treatment of heroin addicts]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
22. Nasedkin AN, Moskvin SV. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii [Laser therapy in otorhinolaryngology.]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
23. Moskvin SV, Nasedkin AN, Kochetkov AV, et al. Terapiya matrichnymi impul'snymi lazerami krasnogo spektra izlucheniya [Therapy matrix pulsed lasers red radiation spectrum]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
24. Fedorova TA, Moskvin SV, Apolikhina IA. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii [Laser therapy in obstetrics and gynecology]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
25. Zhukov BN, Lysov NA, Moskvin SV, et al. Eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya lazernogo izlucheniya pri autodermoplastike [Experimental study on the use of laser radiation at autodermoplasty]. Lazernaya meditsina. 2003;7(3-4):45-54. Russian.

Библиографическая ссылка:

Эриванцева Т.Н. Лазерная терапия и лазерное освечивание крови – патентование в России (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-5.pdf> (дата обращения: 25.10.2016). DOI: 10.12737/22633.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ НА ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ОБЩЕЙ
ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ
(обзор литературы)**

С.Ю. СОЛОВЬЕВА, А.В. ФОМИНА

Российский Университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д.6, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. Хронические дерматозы – это аллергодерматозы, нейродерматозы и дерматозы невыясненной этиологии. Заболеваемость хроническими дерматозами остается стабильно высокой как в России, так и в странах Европы и США. На их развитие оказывают влияние факторы наследственности, заболевания внутренних органов и окружающая среда. В лечении хронических дерматозов огромное значение имеет взаимодействие врачей первичного звена и врачей-дерматовенерологов. Повышение качества медицинской помощи пациентам с хроническими дерматозами требует совершенствования и разработки новых моделей и принципов организации лечебного и диагностического процессов в системе амбулаторной помощи.

Дерматозы – полиэтиологические заболевания кожных покровов, которые классифицируются по этиологии (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные, аллергические) и характеру течения заболевания (острые и хронические). Высока медико-социальная значимость дерматозов. Так, их обострение приводят к ухудшению качества жизни пациентов, эмоциональному стрессу, а также снижению трудоспособности. Кроме того, они являются причиной финансовых затрат. Так, существенно увеличиваются финансовые затраты при тяжелом течении заболевания и при необходимости оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Их распространенность среди городского населения, особенно среди населения мегаполисов, существенно выше, чем среди сельского населения. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении хронических дерматозов, часто отмечается недостаточный ответ на терапию и/или обострения на фоне неадекватной терапии.

В лечении хронических дерматозов огромное значение имеет взаимодействие врачей первичного звена и врачей-дерматовенерологов. Повышение качества медицинской помощи пациентам с хроническими дерматозами требует совершенствования и разработки новых моделей и принципов организации лечебного и диагностического процессов в системе амбулаторной помощи, в условиях развития общей врачебной практики.

Ключевые слова: хронические дерматозы, заболеваемость, качество медицинской помощи, организация медицинской помощи

**IMPROVEMENT OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSES BASED
ON THE DEVELOPMENT OF GENERAL PRACTICE
(literature report)**

S.U. SOLOVYVA, A.V. FOMINA

Peoples Friendship University of Russia, Miklukho-Maclay str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Dermatoses are qualified as polyetiologic diseases of the skin, which are classified according to their etiology (viral, bacterial, fungal, parasitic, allergic), and the nature of their clinical course (acute and chronic). Chronic dermatoses are allegro-dermatoses, neurodermatoses and dermatoses of unknown etiology.

The incidence of chronic dermatoses remains high in Russia as well as in Europe and the USA. The medical and social significance of dermatoses is high. Their aggravation leads to the deterioration of patients' quality of life, emotional stress, and decrease in work performance. Moreover, they cause financial expenses. Thus, expenses increase significantly in case of severe clinical course and the needs of high-technological medical care.

Their development is influenced by such factors as heredity, internal organs diseases and surrounding environment. The prevalence of dermatoses among urban population, especially among the population of megalopolises, is significantly higher than among rural population. Despite the advances made in the treatment of chronic dermatoses, the insufficient response to the treatment and / or deterioration of the clinical course of the disease along side with the inadequate therapy is often registered.

The interaction of primary care of physicians and specialists in skin and venereal diseases is crucial for the treatment of chronic dermatoses. Improving the quality of medical care provided to the patients with chronic

dermatoses requires both enhancement and development of new models and principles of organizing therapeutic and diagnostic policies in the system of outpatient care.

Key words: chronic dermatoses, incidence, quality of medical care, organization of medical care.

Проблема хронических дерматозов на сегодняшний день остаётся одной из наиболее значимых. К хроническим дерматозам относятся аллергодерматозы – *атопический дерматит* (АтД), экзема, хроническая крапивница и нейродерматозы (нейродермит, кожный зуд, почесуха), а также дерматозы невыясненной этиологии – *красный плоский лишай* (КПЛ), псориаз [2]. Хронические дерматозы достаточно широко распространены в популяции, при этом пациенты, страдающие данными заболеваниями, нуждаются в долговременном, зачастую пожизненном, лечении. Таким образом, целью терапии любых хронических дерматозов является снижение риска развития обострения и продление, насколько это возможно, периода ремиссии [1].

По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ на 2012 год, отмечалась достаточно высокая общая заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки у взрослого населения РФ, которая составляла 5111,6 на 100000 человек. Из них в ЦФО составляла 4701,0 на 100000, в СЗФО – 5795,0, в ЮФО – 4490,7, в СКФО – 4265,7, в ПФО – 5863,2, в УФО – 5306,2, в СФО – 4839,0, в ДВФО – 5007,1. АтД составил 165,4 на 100000, контактный дерматит – 1062,4, другие дерматиты – 396,8, псориаз – 247,6, КПЛ – 18,6 [18].

Согласно государственной программе города Москвы на среднесрочный период (2012-2020 гг.) «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)», в 2014 году болезни кожи и подкожной клетчатки составили 76,5% (в 2013 году – 70,3%) от всей заболеваемости дерматовенерологического профиля. Заболеваемость дерматозами составила в 2014 году 2 726,8 случаев на 100 тыс. населения (в 2013 году – 2 768,7 случаев на 100 тыс. населения). В связи с чем, можно сделать вывод, что заболеваемость хроническими дерматозами в Москве остаётся на стабильно высоком уровне [14].

Согласно информации Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии на 2013 год, в Москве АтД занимает 12,5%, экзема – 18,5%, псориаз – 14,0% от общего числа кожных заболеваний [13].

По данным исследователей, распространённость АтД в развитых странах составляет от 1 до 3% среди взрослого населения [46], хотя, по данным *G. Pesce*, в Италии она составила 8,1% [36]. Похожие результаты были получены и исследователями в Германии [30], Дании [45] и Польше [43].

Согласно данным разных авторов, заболеваемость экземой у взрослого населения Дании составляет 10% [44], Швеции – 11,5% [37], США – 10,2% [42] и Германии – 8,1% [30].

По результатам метанализа распространённости псориаза, было отмечено её превышение у лиц европейской расы. Так, в Великобритании составила 2,6%, в Дании – 4,82%, в Италии – 3,15%, во Франции – 5,2%, в Австралии – 6,6% [34], в Японии – 0,34% [29], в США – 3,1% [28], в Испании – 2,3% [23]. Отсюда следует, что в целом распространённость псориаза невысокая и находится примерно на одном и том же уровне в большинстве стран Европы, США и Австралии.

Нельзя не отметить высокую медико-социальную значимость дерматозов. Так, их обострение приводят не только к ухудшению качества жизни пациентов, эмоциональному стрессу, но и к снижению трудоспособности [4]. Более того, они увеличивают финансовые затраты, особенно при тяжёлом течении болезни, а также при необходимости обращения за высокотехнологичной медицинской помощью [3].

Известно, что нейродерматозы являются заболеваниями аллергического генеза, патогенез которых недостаточно изучен в настоящее время. Доказано, что на формирование хронических дерматозов оказывает влияние много разных факторов. Так, в исследованиях отмечалась роль генетических факторов в формировании аллергодерматозов [19, 24]. Более того, мутация гена, кодирующего филагрин, считается основным фактором риска для АтД [33] и для экземы [40]. Кроме того, известны ряд мутаций, при которых повышается возможность развития псориаза. К ним относятся мутации генов, кодирующих белки кожного барьера, адаптивного и врождённого иммунного ответа [21].

Очень важна роль экзогенных факторов в формировании хронических дерматозов. Так, доказано, что у людей, живущих в городе риск развития АтД и экземы выше [37], а стрессы курение и загрязненная окружающая среда повышают риск развития псориаза [31, 47].

Эндогенные факторы тоже играют немаловажную роль в развитии хронических дерматозов. Исследователями доказан вклад функционального иммунодефицита со снижением активности *T*-клеточного иммунитета в формировании АтД, подавления гуморального и клеточного иммунитета в формировании экземы [32], хеликобактерной инфекций [25] и целиакии, в развитии крапивницы, провоспалительных цитокинов (*IL-17*, *IL-22*, *IL-23*) в формировании псориаза [22, 27] и вирусных инфекций в развитии КПЛ [38].

Ряд стандартов оказания помощи пациентам с хроническими дерматозами был разработан *Министерством здравоохранения Российской Федерации* (МЗ РФ): стандарт первичной медико-санитарной помощи при АтД; стандарты специализированной медицинской помощи при тяжелых формах АтД и при АтД, резистентном к другим видам системной терапии; при средне-тяжелых формах АтД и специализированной медицинской помощи при тяжелых формах АтД, резистентном к другим видам системной терапии (в дневном стационаре).

Согласно программе госгарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам на 2015-2017 гг., пациентам предоставляются: первичная медико-санитарная помощь, специализированная и паллиативная медицинская помощь в медицинских организациях. «Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами, включая врачей-специалистов медицинских организаций, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь. Специализированная медицинская помощь оказывается бесплатно в стационарных условиях и в условиях дневного стационара врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию. Высокотехнологичная медицинская помощь, являющаяся частью специализированной медицинской помощи, включает в себя применение новых сложных и (или) уникальных методов лечения, а также ресурсоемких методов лечения с научно доказанной эффективностью, в том числе клеточных технологий, роботизированной техники, информационных технологий и методов геномной инженерии, разработанных на основе достижений медицинской науки и смежных отраслей науки и техники». Так, средние нормативные показатели объема медицинской помощи в амбулаторных условиях составляют 2,15 обращения на 1 человека, 1,95 обращения на 1 застрахованное лицо в рамках базовой программы ОМС, в условиях дневных стационаров – 0,675 пациенто-дня на 1 человека, в рамках базовой программы ОМС – 0,56 пациенто-дня на 1 застрахованное лицо на 2015 год [14].

В Москве бесплатно пациентам с хроническими дерматозами медицинскую помощь можно получить при плановом обращении в ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», а также при направлении другими медицинскими организациями [14].

В настоящее время существуют клинические рекомендации *Российского Общества Дерматовенерологов* (РОДВ) по лечению АтД и псориаза. Так, согласно им, в лечении АтД применяется ступенчатый подход к выбору терапии, при котором каждая следующая ступень лечения дополняет предыдущую. Данный подход также подразумевает добавление антибактериальных средств при присоединении инфекции и выяснение причин при неэффективности лечения, в том числе исключение нарушения комплаентности. В базисную терапию входят средства ухода за кожей, а также устранение аллергенов и обучение пациентов. Топические ГКС или топические блокаторы кальциневрина добавляют к базисной терапии при легкой тяжести АтД. При более тяжелом течении к лечению присоединяют *антигистаминные препараты* (АГП) и УФ-терапию, в дополнение возможно назначение коротких курсов системных ГКС и/или циклоспорина [16]. При лечении псориаза в схемы включены топические ГКС, топические препараты, фототерапия и системная терапия при средне-тяжелых и тяжелых формах заболевания [16].

В соответствии с клиническими рекомендациями Американской Академии Дерматологии по ведению АтД, всем пациентам также рекомендуется базисная терапия и топические ГКС/ингибиторы кальциневрина. Однако топические антигистаминные препараты не входят в рекомендации из-за их низкой эффективности. Также целесообразно добавление УФ-терапии при неэффективности терапии первого ряда. При тяжелом течении АтД возможно назначение системных иммуносупрессивных препаратов, таких как циклоспорин, метотрексат, азатиоприн и др. Системные ГКС назначают только короткими курсами [26].

Европейское общество дерматологов, как РОДВ, рекомендует ступенчатый подход терапии при АтД. В целом, схема лечения аналогична рекомендациям РОДВ. Однако рекомендуется осторожное назначение топических ингибиторов кальциневрина из-за риска развития онкологии [48]. Схема лечения псориаза, по клиническим рекомендациям Европейского общества дерматологов, также соответствует таковой по данным РОДВ [35]. При анализе клинических рекомендаций по ведению пациентов с псориазом, разработанных в разных странах, особое место отведено применению системной терапии, в особенности биологических препаратов [20, 39].

Согласно Н.В.Кунгурову и Н.Н. Потееву приоритетность реализации Указа Президента России № 597 от 07.05.2012 г. «О мероприятиях по реализации государственной политики»; федеральных законов № 326-ФЗ от 29.11.2010 г. «Об обязательном медицинском страховании» и № 323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», постановлений Правительства РФ № 291 от 16.04.2012 г. «О лицензировании медицинской деятельности» и № 2599-р от 28.12.2012 г. «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности

здравоохранения», приказов Минздрава России и ФОМС определяет современные задачи по специальности «дерматовенерология». Так, для повышения качества и доступности специализированной медицинской помощи людям, страдающим хроническими дерматозами, главным внештатным дерматовенерологам субъектов РФ и главным врачам КВД нужно наладить мониторинг и актуализацию программ по оптимизации структуры КВД, целевых показателей эффективности и «Программ диспансеризации больных хроническими дерматозами» в регионе [6].

В соответствии с моделью организации специализированной помощи пациентам с хроническими дерматозами, разработанной в ФГУ УрНИИДВиИ, участковые врачи/врачи общей практики оказывают не только амбулаторную помощь, но и могут проводить лечение пациентов в амбулаторных условиях и направлять их к специалистам для стационарного лечения. Дерматовенеролог в амбулаторных условиях проводит диагностику и лечение, коррекцию назначенной ранее терапии, кроме того разрабатывает план диспансерного наблюдения и отбирает пациентов на лечение с использованием высоких технологий. Также в ФГУ УрНИИДВиИ были разработаны показатели оценки результативности взаимодействия участковых врачей/врачей общей практики и дерматовенерологов (удельный вес пациентов, обратившихся к участковому врачу и затем направленных к дерматовенерологу, удельный вес больных, направленных к дерматологу с установленным диагнозом, удельный вес пациентов с хроническими дерматозами, которые были обследованы в полном объёме, удельный вес госпитализированных пациентов) [5].

По данным анализа состояния диспансерного наблюдения пациентов с хроническими дерматозами и эффективности взаимодействия дерматовенеролога с врачами первичного звена и врачами других специальностей, который проводился в Самарской области, отмечено увеличение числа случаев временной нетрудоспособности и пациентов с тяжёлым течением дерматозов при малом удельном весе больных, состоящих на диспансерном наблюдении. Кроме того, обращало внимание отсутствие взаимодействия между врачами первичного звена, врачей КВД и стационаров. В связи с этим, авторы исследования предлагают внедрение новых рекомендаций по взаимодействию дерматовенеролога с врачами первичного звена, что может способствовать повышению качества оказания медицинской помощи, удовлетворённости пациента, лучшей преемственности и снижению затрат бюджетных средств на обследование [9].

Опыт стран Европы и США в создании моделей организации помощи пациентам с хроническими заболеваниями включает в себя медицинскую помощь, обеспечение лекарственными средствами и социальную поддержку на уровне первичного звена [11].

Опираясь на опыт зарубежных стран, была разработана модель «Сопровождение хронических больных на протяжении всей жизни» для пациентов с псориазом. Реализовать данную модель предлагают созданием Центров ведения хронических болезней. По результатам исследований, были выявлены основные недостатки оказания помощи больным псориазом. К ним относятся эпизодический характер помощи, слабое взаимодействие между врачами разных специальностей, недостаточный контроль лечения во время ремиссии. Организация междисциплинарного подхода, включающая предоставление медицинской помощи в одном месте, поддержка оптимального качества жизни пациентов, сохранение трудоспособности, дифференциация объёма и видов помощи с учётом риска возникновения осложнений являются основой разработанной модели помощи пациентам с псориазом. Более того, медицинское сообщество поддерживает идею создания данной модели и полагает, что такие центры смогут обеспечить комплексную профилактику обострений и социальную помощь пациентам с хроническими дерматозами [17].

Заключение. Обращает на себя внимание стабильно высокий уровень заболеваемости хроническими дерматозами и в России, и в странах Европы и США. Важную роль в формировании дерматозов играют факторы наследственности, заболевания внутренних органов, а также экзогенные факторы. Отмечается высокая распространённость АТД и экземы среди городского населения, по сравнению с сельским населением, в связи с чем данные заболевания называют «болезнями цивилизации». В настоящее время существует проблема недостаточного ответа на лечение и/или обострений в связи с неадекватной терапией, несмотря на достигнутые успехи в лечении хронических дерматозов.

Необходимо отметить, что взаимодействие врачей первичного звена и дерматовенерологов играет важную роль в терапии хронических дерматозов. В настоящее время проводится работа по увеличению результативности такого взаимодействия, развиваются и внедряются новые модели организации медицинской помощи, повышается качество медицинской помощи. Однако ещё требуется совершенствование и разработка новых моделей и принципов организации лечебного и диагностического процессов в системе амбулаторного звена.

Литература

1. II Континентальный конгресс дерматологов. Современный взгляд на терапию хронических дерматозов // Дерматовенерология и дерматокосметология. 2011. Т. 2. С. 48–54.
2. Клиническая эффективность применения УФА1-терапии в комплексном лечении хронических дерматозов / Бакулев А.Л., Платонова А.Н., Рассказов Я.А. [и др.] // Vestn Dermatol Venerol. 2012. № 4. С. 64–69.
3. Ермошина Е. А., Сонин Д.Б. Анализ заболеваемости дерматозами с временной утратой трудоспособности в амбулаторно-поликлинических условиях // 3-й Всерос. конгр. дерматовенерологов. 2009.
4. Определение степени выраженности симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения патологического процесса / Есипова Е.А., Артишев С.О., Харахордина Ю.Е. [и др.] // Инновации в медицине. Сборник тезисов. 2014. С. 73.
5. Организационные аспекты оказания специализированной помощи детям, больным хроническими дерматозами / Кунгуров Н.В., Кениксфест Ю.В., Зильберберг Н.В. [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии 2010. № 5. С. 22–28.
6. Кунгуров Н.В., Потекаев Н.Н. Основные задачи дерматовенерологии на современном этапе // Вестник международного форума дерматовенерологов и косметологов. 2014. С.4.
7. МЗ РФ. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при atopическом дерматите. Приложение к приказу № 770 н.
8. МЗ РФ. Стандарт специализированной медицинской помощи при тяжёлых формах atopического дерматита, резистентного к другим видам системной терапии. Приложение к приказу № 1588н.
9. Морозова Е.В., Чертухина О.Б. Анализ междисциплинарной работы в рамках реализации мероприятий по диспансеризации пациентов дерматовенерологического профиля // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. Т. 4, № 5. С. 1517–1522.
10. Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы. Порядок предоставления дерматовенерологической помощи. Приказ № 255.
11. Нолте Е., Мартин М. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиции системы здравоохранения // ВОЗ. 2011. С. 237.
12. Пивень Н.П., Пивень Е.А. Характеристика распространённости хронических дерматозов в Москве // Вестник РУДН. 2004. Т. 26, № 2. С. 83–88.
13. Померанцев О.Н., Потекаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 6. С. 4–6.
14. Правительство Москвы. Постановление Правительства Москвы от 23 апреля 2015г. № 229-ПП «О внесении изменений в постановление Правительства Москвы от 4 октября 2011 г. № 461-ПП». URL: <http://old.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/>.
15. Правительство РФ. О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов. URL: <http://government.ru/media/files/z4YWAmlKswA.pdf>.
16. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/.
17. Стародубов В.И., Мишина О.С., Дворников А.С. Принципы организации медицинской и социальной помощи населению на основе модели «сопровождение хронических больных на протяжении всей жизни» (на примере больных псориазом) // Социальные аспекты здоровья населения. 2015. ISSN 2071-5021.
18. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 г. 2012.
19. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics // Br. J. Dermatol. 2010. Vol. 162, № 3. P. 472–477.
20. Cyclosporine in psoriasis: comparison of a 25-year real world Italian experience to current European guidelines / Altomare G., Ayala F., Bardazzi F. [et al.] // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2015.
21. Bergboer J.G.M., Zeeuwen P.L.J.M., Schalkwijk J. Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation // J. Invest. Dermatol. 2012. Vol. 132, № 10. P. 2320–2331.
22. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis / Chandra A. [et al.] // Mol. Immunol. 2015. Vol. 64, № 2. P. 313–323.
23. Ferrándiz C., Carrascosa J.M., Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics // Actas dermo-sifiliográficas. 2014. Vol. 105, № 5. P. 504–509.

24. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema / Filipiak-Pittroff B. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128, № 6. P. 1235–1241.
25. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis / Gu H. [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015. Vol. 2015. P. 1–9.
26. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies / Eichenfield L.F. [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71, № 1. P. 116–132.
27. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review // *J. Autoimmun.* 2015. Vol. 64. P. 66–73.
28. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys / Helmick C.G. [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* 2014. Vol. 47, № 1. P. 37–45.
29. Kubota K. et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5, № 1.
30. Langen U., Schmitz R., Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) // *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* 2013. Vol. 56, № 5-6. P. 698–706.
31. Smoking and risk for psoriasis: a population-based twin study / Lunnberg A.S. [et al.] // *Int. J. Dermatol.* 2015. Vol. 55, № 2. P. 72–78.
32. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Lee Y.A. Shared genetic determinants between eczema and other immune-related diseases // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 13, № 5. P. 478–786.
33. Oord R.A.H.M. van den, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2009. Vol. 339. P. 2433.
34. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence / Parisi R. [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* 2013. Vol. 133, № 2. P. 377–385.
35. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris / Pathirana D., Ormerod A.D., Saiac P. [et al.] // *Clinical Guidelines.* Vol. 23, № 2. P. 1–70.
36. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors / Pesce G. [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 29, № 6. P. 1180–1187.
37. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden / Runmark E.P. [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166, № 6. P. 1301–1308.
38. Lichen planus and hepatitis virus infections: causal association? / Rebsam K. [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011. Vol. 9, № 6. P. 464–468.
39. Evidence-based guidelines of the Spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles) / Sánchez-Regaña M. [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* 2014. Vol. 105, № 10. P. 923–934.
40. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure / Schuttelaar M.L.A. [et al.] // *Allergy.* 2009. Vol. 64, № 12. P. 1758–1765.
41. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents / Sidbury R. [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71, № 2. P. 327–349.
42. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132, № 5. P. 1132–1138.
43. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. Epidemiology studies based on the ECAP study / Sybilski A.J. [et al.] // *Postępy dermatologii i Alergol.* 2015. Vol. 32, № 1. P. 1–10.
44. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings / Thyssen J.P. [et al.] // *Contact Dermatitis.* 2010. Vol. 62, № 2. P. 75–87.
45. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults / Vinding G.R. [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* 2014. Vol. 94, № 4. P. 480–482.
46. Watson W., Kapur S. Atopic dermatitis // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. P. S4.
47. Weigle N., McBane S. Psoriasis // *Am. Fam. Physician.* 2013. Vol. 87, № 9. P. 626–633.
48. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis / Werfel T. [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014. Vol. 111, № 29-30. P. 509–520.

References

1. II Kontinental'nyy kongress dermatologov. Sovremennyy vzglyad na terapiyu khronicheskikh dermatozov [II Continental Congress of Dermatologists. The modern view of the treatment of chronic dermatoses]. *Dermatovenerologiya i dermatokosmetologiya.* 2011;2:48-54. Russian.

2. Bakulev AL, Platonova AN, Rasskazov YaA, et al. Klinicheskaya effektivnost' primeneniya UFA1-terapii v kompleksnom lechenii khronicheskikh dermatozov [The clinical efficacy of UFA1 therapy in treatment of chronic dermatoses]. Vestn Dermatol Venerol. 2012;4:64-9. Russian.
3. Ermoshina EA, Sonin DB. Analiz zaboлеваemosti dermatozami s vremennoy utratoy trudospособnosti v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh [Analysis of the incidence of dermatoses with temporary disability in outpatient]. 3-y Vseros. kongr. dermatovenerologov. 2009. Russian.
4. Esipova EA, Artishchev SO, Kharakhordina YE, et al. Opredelenie stepeni vyrazhennosti simptomov trevogi u bol'nykh razlichnymi formami psoriaza v stadii obostreniya patologicheskogo protsessa [Determination of the degree of anxiety symptoms in patients with various forms of psoriasis in the acute stage of the pathological process]. Innovatsii v meditsine. Sbornik tezisov. 2014;73. Russian.
5. Kungurov NV, Keniksfest YV, Zil'berberg NV, et al. Organizatsionnye aspekty okazaniya spetsializirovannoy pomoshchi detyam, bol'nym khronicheskimi dermatozami [Organizational aspects of the provision of specialized care to children suffering from chronic dermatoses]. Vestnik dermatologii i venerologii 2010;5:22-8. Russian.
6. Kungurov NV, Potekaev NN. Osnovnye zadachi dermatovenerologii na sovremennom etape [The main objectives of dermatology at the present stage]. Vestnik mezhdunarodnogo foruma dermatovenerologov i kosmetologov. 2014;4. Russian.
7. MZ RF. Standart pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi pri atopicheskom dermatite [Health Ministry. The standard of primary health care in atopic dermatitis. Annex to the order № 770 n]. Prilozhenie k prikazu № 770 n. Russian.
8. MZ RF. Standart spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi pri tyazhelykh formakh atopicheskogo dermatita, rezistentnogo k drugim vidam sistemnoy terapii [Health Ministry. The standard of specialized medical care for severe forms of atopic dermatitis resistant to other systemic therapy]. Prilozhenie k prikazu № 1588n. Russian.
9. Morozova EV, Chertukhina OB. Analiz mezhdistsiplinarnoy raboty v ramkakh realizatsii meropriyatiy po dispanserizatsii patsientov dermatovenerologicheskogo profilya [Analysis of interdisciplinary work within the framework of activities for the clinical examination of patients dermatovenerological Profile]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2014;4(5):1517-22. Russian.
10. Moskovskiy nauchno-prakticheskiiy tsentr dermatovenerologii i kosmetologii Departamenta zdra-vookhraneniya goroda Moskvy [Moscow Scientific-Practical Center of dermatology and cosmetology Moscow Health Department]. Poryadok predostavleniya dermatovenerologicheskoy pomoshchi. Prikaz № 255. Russian.
11. Nolte E, Martin M. Okazanie pomoshchi pri khronicheskikh sostoyaniyakh [Provision of care for chronic conditions. View from the health system position]. Vzglyad s pozitsii sistemy zdavookhraneniya. VOZ. 2011;237. Russian.
12. Piven' NP, Piven' EA. Kharakteristika rasprostranennosti khronicheskikh dermatozov v Moskve [Characteristics of the prevalence of chronic dermatoses in Moscow]. Vestnik RUDN. 2004;26(2):83-8. Russian.
13. Pomerantsev ON, Potekaev NN. Zaboлеваemost' naseleniya boleznyami kozhi i podkozhnoy kletchatki kak mediko-sotsial'naya problema [Morbidity diseases of the skin and subcutaneous tissue as a medical and social problem]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2013;6:4-6. Russian.
14. Pravitel'stvo Moskvy. Postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 23 aprelya 2015g. № 229-PP «O vnese-nii izmeneniy v postanovlenie Pravitel'stva Moskvy ot 4 oktyabrya 2011 g. № 461-PP» [The Government of Moscow. Moscow Government Decree of 23 April 2015. № 229-PP "On Amending Resolution of the Government of Moscow on October 4, 2011 № 461-PP"]. Russian. Available from: <http://old.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsit site.nsf/>.
15. Pravitel'stvo RF. O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2015 god i na planovyy period 2016 i 2017 godov [The Government of the Russian Federation. On the program of state guarantees of free medical care provision to citizens for 2015 and the planning period of 2016 and 2017]. URL: <http://government.ru/media/files/z4YWAm1KswA.pdf>. Russian.
16. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriazom [The Russian Society of dermatologists and cosmetologists. Federal guidelines for the management of patients with psoriasis]. Russian. Available from: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/.
17. Starodubov VI, Mishina OS, Dvornikov AS. Printsipy organizatsii meditsinskoy i sotsi-al'noy pomoshchi naseleniyu na osnove modeli «soprovozhdenie khronicheskikh bol'nykh na protyazhenii vsey zhizni» (na primere bol'nykh psoriazom) [The principles of the organization of medical and social assistance to the population, based on the model of "support chronic disease throughout life" (for example, patients with psoriasis)]. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2015. ISSN 2071-5021. Russian.
18. FGBI «TsNIIOIZ» MZ RF. Obshchaya zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2012 g. 2012 [FGBI "FPHI" Health Ministry. The overall incidence of the adult population of Russia in 2012]. Russian.
19. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. Br. J. Dermatol. 2010;162(3):472-7.
20. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, et al. Cyclosporine in psoriasis: comparison of a 25-year real world Italian experience to current European guidelines. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2015.

21. Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Genetics of Psoriasis: Evidence for Epistatic Interaction between Skin Barrier Abnormalities and Immune Deviation. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(10):2320-31.
22. Chandra A., et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol. Immunol.* 2015;64(2):313-23.
23. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas dermo-sifiliográficas.* 2014;105(5):504-9.
24. Filipiak-Pittroff B, et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(6):1235-41.
25. Gu H, et al. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015;2015:1-9.
26. Eichenfield LF, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(1):116-32.
27. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015;64:66-73.
28. Helmick CG, et al. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am. J. Prev. Med.* 2014;47(1):37-45.
29. Kubota K, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015;5(1).
30. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):698-706.
31. Lunnberg AS, et al. Smoking and risk for psoriasis: a population-based twin study. *Int. J. Dermatol.* 2015;55(2):72-8.
32. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Lee Y.-A. Shared genetic determinants between eczema and other immune-related diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013;13(5):478-86.
33. Oord RAHM van den, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009;339:2433.
34. Parisi R, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
35. Pathirana D, Ormerod AD, Saiac P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Clinical Guidelines.* 23(2):1-70.
36. Pesce G, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015;29(6):1180-7.
37. Runmark EP, et al. Eczema among adults: prevalence, risk factors and relation to airway diseases. Results from a large-scale population survey in Sweden. *Br. J. Dermatol.* 2012;166(6):1301-8.
38. Rebsam K, et al. Lichen planus and hepatitis virus infections: causal association? *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011;9(6):464-8.
39. Sánchez-Regaña M, et al. Evidence-based guidelines of the Spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(10):923-34.
40. Schuttelaar MLA, et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy.* 2009;64(12):1758-65.
41. Sidbury R, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
42. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132(5):1132-8.
43. Sybilski AJ, et al. Atopic dermatitis is a serious health problem in Poland. *Epidemiology studies based on the ECAP study. Postpy dermatologii i Alergol.* 2015;32(1):1-10.
44. Thyssen JP, et al. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):75-87.
45. Vinding GR, et al. Is adult atopic eczema more common than we think? - A population-based study in Danish adults. *Acta Derm. Venereol.* 2014;94(4):480-2.
46. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2011;7(1):4.
47. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am. Fam. Physician.* 2013;87(9):626-33.
48. Werfel T, et al. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014; 111(29-30):509-20.

Библиографическая ссылка:

Соловьева С.Ю., Фомина А.В. Совершенствование организации медицинской помощи больным с хроническими дерматозами на основе развития общей врачебной практики (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-6.pdf> (дата обращения: 25.10.2016). DOI: 10.12737/22634.

СТРЕСС И ПСИХОПАТОЛОГИЯ
(обзор литературы)

М.С. ТРОИЦКИЙ

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В обзоре дано определение стресса, показана его связь с неадекватностью вегетативного ответа, лежащего в основе психосоматических заболеваний. Описан бинарный и тернарный механизмы управления функциональными системами организма человека с синтоксическими, кататоксическими и ГАМК-допаминергическими звеньями. Показана связь стресса с гормональным и медиаторным статусом организма, роль цитокинов, серотонина, аминокислот в механизмах адаптации. Подчеркнута роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной систем, управляющих механизмом адаптации через эндогенные синтоксины и кататоксины, в том числе через фертильные факторы. Определена возможность трансформации вегетативной дисфункции при стрессе в психические расстройства. Отмечена вероятность появления депрессии и симптомов хронического болевого синдрома, ряда соматических жалоб. Кроме органических жалоб отмечается: диссомния, сексуальные дисфункции, отрицательное отношение к врачебным обследованиям и др. Формируется социальная дезадаптация. Особое значение придается личностным характеристикам человека, наличию или отсутствию социальной поддержки. Приведены возможности лекарственной (анксиолитической) терапии, различных способов нелекарственного лечения.

Ключевые слова: стресс, синтоксины, кататоксины, адаптация.

STRESS AND PSYCHOPATHOLOGY
(literature report)

M.S. TROITSKY

Tula State University, Medical Institute, Lenin Prospect, d. 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. The review provides a definition of stress, its connection with the inadequate vegetative response of psychosomatic diseases. The binary and ternary functional mechanisms of the human body systems control with the sintoxic, catatoxic and GABA -dopaminergic links are described. The article presents the relationship of stress with hormonal and neurotransmitter status of the body, the role of cytokines, serotonin, amino acids in the adaptation mechanisms. It was identified the role hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-reproductive systems controlling the adaptation mechanisms through endogenous sintoxins and catatoxins, including the fertile factors, as well as the possibility of transformation of autonomic dysfunction in stress in mental disorders. There was a probability of occurrence of depression and symptoms of chronic pain, a number of somatic complaints, as well as organ complaints: disomnia, sexual dysfunction, negative attitude to medical examinations, social desadaptation. Particular importance is given to the personal characteristics of the person, the presence or absence of social support. The possibilities of drug (anxiolytic) therapy, a variety of non-drug methods of treatment are presented.

Key words: stress, sintoxins, catatoxins, adaptation.

Стресс – это неспецифическая реакция организма на ситуацию, которая требует функциональной перестройки организма, то есть адаптации к данной ситуации. Не только негативные события, но и психологически благоприятные события требуют адаптивных затрат и, следовательно, являются стрессорными. Критические ситуации вызывают дистресс, который переживается как горе, несчастье, истощение сил и сопровождается нарушением адаптации, контроля, препятствует самоактуализации личности. Критические ситуации – стресс, фрустрация, конфликт, кризис – требуют от человека их преодоления и адаптации к ним. Выраженность реакции на стресс зависит от пола, возраста, структуры личности, уровня социальной поддержки, других обстоятельств. У лиц с низкой устойчивостью к стрессу, не выходящего за пределы повседневного психического стресса, может развиваться болезненное состояние. При этом меняется привычное функционирование пациента – происходит нарушение профессиональной деятельности, социальных функций. Это обозначается, как расстройства адаптации. Заболевание развивается через 2-3 месяца после воздействия стрессора (психосоциального или другого). При этом клинические проявления адаптивных расстройств – переменны. Однако, можно выделить психопатологиче-

ские симптомы и связанные с ними вегетативные расстройства. Неадекватный стрессу вегетативный ответ – основа многих психосоматических расстройств. Вегетативный ответ на психоэмоциональный стресс определяет стрессозависимые заболевания, он также может быть триггером соматического заболевания, психосоматических болезней. С течением заболевания вегетативные нарушения становятся полисистемными. Часто наблюдаются нарушения сна – трудности засыпания, чуткий поверхностный сон, ночные пробуждения, в также астенический симптомокомплекс, раздражительность, нейроэндокринные нарушения [4, 10, 12, 14, 15, 19, 28].

Обуславливающий патогенез различных синдромов и заболеваний, *общий адаптационный синдром* (ОАС) может объясняться стрессом, начальная фаза которого трактуется как *психоэмоциональный стресс* (ПС). Разновидностью ПС является экзаменационный стресс, которому подвержены практически все студенты ВУЗов.

Описан *бинарный (синтоксический и кататоксический)*, а также *тернарный* механизмы (*синтоксический, кататоксический и ГАМК-допаминергический*) управления функционированием систем организма человека [14]. Разнонаправленные процессы энергетического обмена в клетке порождает колебательные, реципрокные, антагонистические процессы, которые играют важную роль в регуляции функций, обеспечивая цикличность работы системы метаболизма, осцилляции, биологические ритмы разных уровней. Системность механизмов адаптации включает как антагонистические, так и содружественные процессы в организме. Установлена связь деятельности вегетативного отдела нервной системы с процессами метаболизма, характеризующаяся взаимодействием стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, обуславливающая наличие противоположных стратегий – резистентности и толерантности, активности и покоя, анаболизма и катаболизма. Выявлены особенности действия катехоламинов и ацетилхолина, механизмы их продукции и участия в обменных процессах, в том числе в активности ГАМК-эргической системы через обмен янтарной кислоты [5, 9, 34, 38].

Определено взаимодействие *кортикотропина* (АКТГ) и кортизола, их синхронного колебания – с активностью симпатической нервной системы. Кортизол обеспечивает: увеличение содержания в крови лейкоцитов и эритроцитов, нейтрофилез, гипергликемию, активацию гликолиза и избыток пирувата в крови, усиление глюконеогенеза, катаболизма белков и увеличение аминокислот в крови, торможение утилизации глюкозы, повышение артериального давления, устойчивости к инсулину, гиперхолестеринемии и гиперфосфолипидемии, гипотриглицеридемии, угнетение секреции «воспалительных» цитокинов. Аналогичны эффекты глюкокортикостероидов, непосредственно участвующих в синтезе *метилтрансферазы* (катализатора адреналина), ингибирующих активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (прооксидантный эффект), индуцирующих апоптоз клеток в дофамин-чувствительных нейронах. Гипертензивный эффект реализуется через ренин-ангиотензиновую систему через повышение концентрации ренина и ангиотензина II. *Ангиотензин II* – синергист катехоламиновых эффектов, индуцирует повышение *эндотелина* в 3 раза, стимулирует глюконеогенез, участвуя в регуляции гомеостаза глюкозы. Эндогенные медиаторы, полипептиды *цитокины* делятся на провоспалительные и противовоспалительные, хотя влияние их более сложное. Так *интерлейкины (ИЛ)* 1, 4, 6, 10 относятся к цитокинам, действующим в рамках активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (*кататоксических программ адаптации*), а ИЛ 2, 12 – в рамках активности парасимпатического отдела (*синтоксических программ адаптации*). При этом цитокины, синтезирующиеся *T-хелперами (Th-1)* – ИЛ-2 и *гамма-интерферон* – угнетают созревание популяции хелперов *Th-2*, продуцирующих ИЛ 1, 4, 5, 6, 10, а баланс между созреванием *Th-1* и *Th-2* поддерживается балансом гормонов – кортизолом и дегидроэпиандростероном. Формируют адаптацию также медиаторы: *серотонин, гамма-аминомасляная кислота* (ГАМК), *дофамин*, аминокислоты (*глутаминовая кислота, глицин*) [24].

Меняется состояние свертывающей и противосвертывающей систем, электролитного состава и форменных элементов крови, иммунной системы, окислительных процессов. При активации *синтоксических программ адаптации* (СПА) и *кататоксических программ адаптации* (КПА) задействуется соответствующий блок (синтоксический или кататоксический), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма. Процессы саморегуляции при этом могут быть (при помощи тех или иных внешних воздействий, активирующих необходимые программы адаптации) видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата [1, 13].

В рамках *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* объединены следующие подсистемы: *вегетативная нервная система* (симпатический отдел – катехоламины); *эндокринная система* (АКТГ, кортизол, глюкагон, эндотелин, эстрогены, кортиколиберин); *система гемостаза* (свертывающая система, тромбоксан A_2); *иммунная система* (иммуноактивирующие механизмы, $CD8^+$); *окислительные процессы* (оксидантная система); *ферменты, пептиды, цитокины, медиаторы, аминокислоты, липопротеиды и пр.* (Ангиотезин II, эритропоэтин, ЛПНП, ЛПОНП, ИЛ-1, 4, 6, 10, лейкотриен B_2 , простагландины F_2, D_2, H_2 , ЛДГ, КФК, дофамин, сурфактант, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, эндотелин, ФНО- α (фактор некроза опухоли), плацентарный α -микроглобулин); *форменные элементы крови*,

клетки (остеокласты, нейтрофильные лейкоциты, T-хелпер 2 клетки); микроэлементы (натрий, железо, медь, кальций) [6].

В развитии стресса установлена важная роль гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы, представленная подсистемами: вегетативной нервной системой (парасимпатический отдел – ацетилхолин); эндокринной системой (соматолиберин, гормон роста, меланотонин, тироксин, трийодтиронин, инсулин, тестостерон, прогестерон); системой гемостаза (противосвертывающая система, антитромбин III); иммунной системой (механизмы иммуносупрессии, $CD3^+$, $CD20^+$, $CD16^+$); окислительными процессами (антиоксидантная система); ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами и пр. (оксид азота, вещество P, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, простагландин E_1 и E_2 , простагландин, предсердный натрийуретический пептид, γ -интерферон, ИЛ-2, 12, ГАМК, глицин, энкефалины, β -эндорфин, нейропептиды, белок теплового шока (HSP-70), α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), трофобластспецифический β -гликопротеин (ТБГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), плацентарный лактоген человека (ПЛЧ) [16, 22, 35].

Включение КПА при действии раздражителей большой силы, сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящей к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами, через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез). Одновременно отмечается депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явления активации иммуногенеза. При превышении определенных пределов это может привести к гибели организма. Поэтому, одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. При этом вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет, поскольку от активности этой реакции зависит дальнейшая жизнь. Активность КПА начинает сдерживаться, что осуществляется включением СПА, запускающих активацию холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинов, вырабатываемых в репродуктивных органах (АМГФ и др. так называемых фертильных факторов). Эта группа биологически активных веществ необходима для протекания нормального репродуктивного цикла через сдерживание КПА, тормозящих развитие беременности. Потребляющиеся в начальный период стресса, они начинают активно вырабатываться активизирующейся гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой по механизму обратной связи, приводящей к выбросу в кровоток синтоксинов (АМГФ), которые, через холинореактивные структуры гипоталамуса тормозят энергетический, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммунодепрессии, то есть притормаживают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, способствуя восстановлению гомеостатических параметров. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома [7, 8, 11, 16-18, 21, 23].

Вегетативная дисфункция зачастую сопровождается психическими нарушениями. Но тип психического расстройства и его выраженность широко варьируют у различных больных. Психические симптомы маскируются проявлениями вегетативной дисфункции, и игнорируются как больными, так и окружающими их лицами. Решающим фактором диагностики расстройств адаптации является способность врача выявить у пациента с вегетативной дисфункцией психопатологические симптомы.

Дезадаптация, как проявление стресса, проявляется тревогой, ощущением неспособности справиться с ситуацией, снижением адекватно функционировать в повседневной жизни. Тревожность носит диффузный, неприятный характер, появляется неопределенное ощущение опасения чего-то, необъяснимой угрозы, чувство напряжения, повышенная раздражительность, плаксивость. Наблюдается ориентированная в будущее озабоченность. Иногда появляются опасения в отношении реальных, или предполагаемых неприятных событий. Высказываются катастрофические мысли, связанные с мировым экономическим кризисом. Если врач склонен к беспокойству, то порожденная словами пациента тревога начинает охватывать и его, и окружение пациента, особенно в периоды социального неблагополучия. Однако, тревога у таких пациентов может проявляться конкретными страхами, в первую очередь опасениями по поводу собственного здоровья. Они испытывают страх перед вероятным развитием инсульта, инфаркта, онкологической патологии и других тяжелых заболеваний. Такие пациенты часто посещают врача, подвергаются повторными инструментальными исследованиями, детальным изучением медицинской литературы [20].

Расстройство адаптации с депрессивным настроением сопровождается снижением настроения, вплоть до уровня тоски, ограничением интересов и желаний. Высказываются пессимистические мысли в отношении текущих событий, негативно интерпретируются любые события, тяготит невозможность влиять на эти события. Будущее представляется только в черных тонах, выявляется умственное и физическое истощение, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, утрата интересов. Отмечается невозможность справиться с мыслями, все начинания кажутся невыполнимыми, требуются волевые усилия для поддержания обычной бытовой активности, затрудняется концентрация внимания, трудность принятия решений и воплощения их в жизнь. Больными осознается собственная несостоятельность, что скры-

вается под предлогом различных причин, ищутся оправдания. Сниженное настроение, тоска – отрицается пациентами, трактуется как малозначимый симптом, обусловленный соматической патологией. Иногда депрессия скрывается за психическими симптомами: раздражительности, ипохондрии, тревоги, фобий. Больные с расстройствами адаптации не осознают, что страдают психическим расстройством, предъявляют только соматические жалобы. Попытки обсуждения душевных переживаний вызывают негативную реакцию. Характерна чувствительность к любым намекам на «необоснованность» жалоб, поэтому все вопросы в отношении настроения и других психических симптомов, должны задаваться в исключительно доброжелательной манере. Бессмысленны споры с такими пациентами, приводящие к их травме. Такие симптомы депрессии, как сужение круга интересов и утрата удовольствия – обычно не принимаются во внимание пациентами. Для выяснения причин дезадаптации пациентов желательна объективная информация от близких родственников.

Для диагностики дезадаптации необходимо выявление характерных особенностей жалоб, связанных с депрессией. Соматические жалобы, патогенетически связанные с депрессией и тревогой, характеризуются изменчивостью, полиморфностью, противоречивостью (как правило, отсутствует логическая связь между жалобами). Больные с необъяснимыми соматическими симптомами, должны рассматриваться, как группа риска в отношении расстройства адаптации. Высокий риск у пациентов с несколькими соматическими симптомами, которые расцениваются ими, как очень плохое, хотя объективная органическая патология отсутствует. Эти пациенты испытывают чувство неудовлетворенности после визита к врачу. Зачастую эти жалобы отражают вегетативную дисфункцию, чаще в сердечно-сосудистой системе, желудочно-кишечном тракте, дыхательной системе. Являются симптоматикой хронического болевого синдрома (цефалгий, кардиалгий, болей в спине), истерических расстройств (наличие «кома в горле», тремора, головокружения, нарушений походки, сенестопатических парестезий).

Исследования показали, что, кроме «органных» жалоб, наиболее часто наблюдаются следующие нарушения:

- *диссомния* (трудности засыпания, поверхностный сон или гиперсомния, не приносящая ощущения утренней бодрости, либо «утренняя бессонница» с ранними пробуждениями);
- *чувство выраженной усталости* перед умственной или физической нагрузкой;
- *раздражительность, ворчливость, пониженная самооценка, чувство жалости к себе, ощущение безнадежности, преувеличение тяжести реального соматического заболевания; трудности при необходимости сконцентрировать внимание*, что может расцениваться пациентом как нарушение памяти;
- *сексуальные дисфункции* в виде снижения либидо;
- *изменение аппетита* (повышенный аппетит, или его отсутствие) с изменением веса более чем на 5% за месяц;
- *тягостное самочувствие* с неприятными телесными ощущениями, дурными предчувствиями, в основном в утренние часы;
- *неприятие отрицательных результатов* врачебных обследований.

Эти депрессивные симптомы необходимо выявлять с помощью активного расспроса, поскольку, как правило, больным сложно вербально выразить свое душевное состояние и они «предпочитают» описывать врачу только понятные соматические ощущения.

Часть из этих симптомов относятся к мотивационным нарушениям у пациентов с расстройством адаптации – тревожным или депрессивным настроением. Отмечается усталость, слабость, колебание аппетита в течение суток. Нарушения сна проявляются трудностью засыпания, поверхностным сном, частыми пробуждениями, кошмарными сновидениями, ранними пробуждениями с чувством необъяснимой тревоги, неудовлетворенностью сном и отсутствием ощущения отдыха после сна. Нарушения в сфере интимных отношений у мужчин могут проявляться преждевременной эякуляцией и вторичным снижением либидо; у женщин – снижением частоты и степени оргазма, а также интереса к половой жизни.

Все эти расстройства не расцениваются, как соматические проявления стресса, еще более усиливая ощущение беспомощности. Постепенно развивается социальная дезадаптация. Больные начинают плохо справляться с профессиональной деятельностью, из-за чего они предпочитают избегать профессиональной ответственности, отказываться от перспектив профессионального роста. Определенная часть пациентов полностью прекращает профессиональную деятельность. Затруднение обычной социальной активности обуславливает конфликты в личной жизни. Стрессовые события с расстройством дезадаптации – не достигают степени чрезвычайного стресса, но порождают необходимость психологической адаптации. Зачастую возникают конфликты в межличностных отношениях (супружеские конфликты, разводы, разъезды), а также служебные проблемы.

Для мужчин наиболее важным фактором являются профессиональные неудачи, а женщины болезненно реагируют на стрессовые события в личной жизни. Однако, болезнь может стать значимым стрессорным фактором независимо от половой принадлежности. Последствия болезни, возможная нетрудо-

способность, угроза боли, тяжелой инвалидизации, опасения стать тяжелым бременем для членов семьи могут обуславливать дезадаптивные расстройства, требующего вмешательства врача [11, 37].

Состояние экологии, нестабильность общества, постоянная угроза, исходящая из являющего мира, неспособность человека управлять будущими негативными событиями приводит к дистрессу и вегетативной активации. Выделяются отдельно социально–стрессовые расстройства. Патогенная роль социальных стрессоров убедительно доказана. Стрессорные угрозы чаще вызывает тревожные реакции, а стрессорные утраты – депрессивные. Определяющими факторами развития адаптивных расстройств являются количество стрессов и их значимость для индивидуума. При равном уровне стресса одни люди заболевают, а другие нет. К факторам, предрасполагающим к развитию болезни в ответ на стресс, относят личностные характеристики человека, защитные механизмы противостояния стрессу, наличие или отсутствие социальной поддержки. Важна также и предварительная прогностическая оценка личностью стрессорного события. Негативная оценка стрессорного события и преувеличение опасности наносят больший вред организму [36].

Базовым методом лечения расстройств адаптации является психофармакологическое лечение. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от типа доминирующего расстройства и степени его выраженности. Выбор препарата зависит от степени выраженности уровня тревоги и длительности заболевания.

При непродолжительном времени (до двух месяцев) и незначительном нарушении функционирования пациентов – могут использоваться лекарственная (анксиолитическая) терапия, и нелекарственные методы. Нелекарственная терапия – это возможность выражения пациентами своих страхов в обстановке психологической поддержки, которую может оказать врач. Профессиональная помощь психолога может активизировать способы адаптации, характерные для данного больного [2, 3, 25-33].

Лекарственные методы лечения включают *транквилизирующие препараты*. Бензодиазепиновые анксиолитики используются для купирования острых симптомов тревоги и не должны применяться более 4 недель из-за угрозы формирования синдрома зависимости. При кратковременном субсиндромальном или мягком тревожном расстройстве адаптации используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, антигистаминные препараты (гидроксизин).

Валериана благодаря гипнотическому и седативному эффектами до настоящего времени остается востребованным лекарством. Особо эффективны препараты, содержащие валериану и дополнительные фито–экстракты, усиливающие анксиолитический эффект валерианы. Препарат *Персен* содержит, кроме валерианы, экстракт Melissa и мяты, что усиливает анксиолитический эффект валерианы и добавляет спазмолитическое действие. В лечении субсиндромальных тревожных и мягких тревожных расстройств используется *Персен–Форте* (содержит 125 мг экстракта валерианы в капсуле, обеспечивая быстрый анксиолитический эффект). Применяется в виде монотерапии и в комбинации с антидепрессантами для нивелирования тревоги при тревожно–депрессивных расстройствах. Не существует четких рекомендаций по длительности терапии мягких и субсиндромальных тревожных синдромов. Большинство исследований доказано польза длительных курсов терапии. После редукции всех симптомов должно пройти не менее 4 недель лекарственной ремиссии, после чего делается попытка отмены препарата. В среднем лечение седативными растительными сборами составляет 2–4 месяца.

Препаратами первой очереди выбора для лечения хронических тревожных расстройств являются селективные *ингибиторы обратного захвата серотонина* (СИОЗС). При расстройствах адаптации СИОЗС назначаются при рисках хронизации расстройства (прогрессирование симптомов более трех месяцев), или риска перехода адаптивного расстройства в клинические формы психопатологии. Показанием для назначения антидепрессантов является расстройство адаптации с тревожно–депрессивным настроением или доминированием депрессивного настроения.

Литература

1. Антонишкис Ю.А., Лобзин Ю.В., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Еськов В.М. Новые представления о механизме защитной реакции клеток крови на экстремальное воздействие // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 24–28.
2. Афоничев А.Н., Повар Т.А., Кехоева Н.Н., Рачков А.К., Хадарцев А.А. Метаболические эффекты элеутерококка при эмоционально-болевым стрессе в эксперименте // В сб: Тезисы докладов VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 8-12 апреля 1997 года, Москва. М.: «Фармединфо», 1997. С. 11.
3. Бехтерева Т.Л., Карташова Н.М., Кидалов В.Н., Натарева Э.В., Филатова И.В., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Чуб С.Г. Электромиостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в восстановительном периоде при психоэмоциональном стрессе после спортивной травмы // Вестник новых медицинских технологий. 2004. № 4. С. 103–105.
4. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации // РМЖ. 2009. Т. 17, №11. С. 789–793.

5. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А., Хетагурова Р.К. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. № 3. С. 28–30.
6. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чукеева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксина и кататоксина // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 56–60.
7. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Фитоэкдистероиды как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9, № 3. С. 64–67.
8. Гусак Ю.М., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Краюхин А.В., Хадарцев А.А. Психонейроиммунологические программы адаптации при нормально развивающейся беременности // Успехи современного естествознания: Тез. докл. III Общероссийской конференции с международным участием «Новейшие технологические решения и оборудование» (Кисловодск, 19–21 апреля 2005). – М., 2005. № 7. С. 53–54.
9. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкдистероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.
10. Зилов 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.
11. Карасева Ю.В., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Дармограй В.Н., Назимова С.А., Хапкина А.В. Диагностика плацентарной дисфункции по определению показателей активности фертильных факторов // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 48.
12. Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Неврогенный стресс в патогенезе доброкачественных гормонозависимых образований и их диагностика и лечение методом фитолазерофореза // Таврический журнал психиатрии. 2002. Т. 6, № 2 (19). С. 42–44.
13. Морозов В.Н., Дармограй В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Серова Т.Г. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации при криотравмах сильной интенсивности // Запорожский медицинский журнал. 2004. Т. 2, № 1. С. 64–66.
14. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 1. С. 15–17.
15. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Хапкина А.В., Морозова В.И., Гусак Ю.В. Фитоэкдистероиды (естественные синтоксина), как модуляторы адаптивных программ организма при действии раздражителей внешней и внутренней среды // Федеральное агентство по образованию Российской Федерации, Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий, Научно-исследовательский центр медицинского факультета Тульского государственного университета. Тула, 2006.
16. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Гусак Ю.К., Морозова В.И., Абрамова О.Н. Коэффициент активности фертильных факторов как метод изучения нарушенной менструальной функции женского организма // Современные наукоемкие технологии. 2008. № 5. С. 43.
17. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Гусак Ю.К., Морозова В.И., Абрамова О.Н. Коэффициент активности фертильных факторов (кафф), как метод изучения фето-плацентарного комплекса при нормально протекающей беременности // Современные наукоемкие технологии. 2008. № 5. С. 44-441.
18. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Хапкина А.В., Дармограй В.Н. Роль синтоксина и кататоксина в адаптивных реакциях организма // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика». 2005. № 10. С. 75–76.
19. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И. Способ диагностики дизадаптивных процессов у женщин // Патент № 2258467. Бюл. № 23 от 20.08.2005, 2005.
20. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Морозова В.И., Хапкина А.В. Способ диагностики фаз стрессовых состояний // Патент № 2288475. Бюл. № 33 от 27.11.2006. 2006.
21. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Карасева Ю.В., Хапкина А.В., Морозова В.И. Особенности адаптивных механизмов в различные периоды беременности по коэффициенту активности фертильных факторов // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика». 2005. № 10. С. 19.
22. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Хапкина А.В. Роль синтоксических и кататоксических программ адаптации в патогенезе местной холодовой травмы (отморожении) // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 1. С. 27–30.

23. Морозова В.И., Карасева Ю.В., Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Гусак Ю.К., Назимова С.А., Хапкина А.В., Дармограй В.Н. Метод диагностики и прогнозирования фертильности у женщин // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 49.
24. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., 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/E2015-1/4815.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.
25. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Морфо-функциональные проявления острого респираторного дистресс-синдрома и его коррекция СВЧ-излучением в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-58. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4817.pdf> (дата обращения: 30.06.2014). DOI: 10.12737/5026
26. Федоров С.Ю., Коршомная И.Б., Сазонов И.А., Абрамян Д.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Лечение хронического бронхита и психозомоционального стресса воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения и электромагнитных полей КВЧ-диапазона // В сб.: "Лазеры в медицине-99. Высокие медицинские и информационные технологии". СПб, 1999. С. 34–35.
27. Фудин Н.А., Тараканов О.П., Хадарцев А.А., Классина С.Я., Никаноров Б.А., Федоров С.Ю. Контрастное термовоздействие и тренировка дыхательной мускулатуры в профилактике стресса // Медицинские технологии. 1995. №1-2. С. 55–56.
28. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Дедов В.И., Орлов В.И., Классина С.Я. Процессы саморегуляции в динамике реабилитации лиц, подвергшихся неблагоприятным стрессорным и экологическим воздействиям // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 1998. № 8. С. 36–42.
29. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Классина С.Я., Никаноров Б.А., Федоров С.Ю. Клинические возможности дренажа тканей при контрастном термовоздействии и тренировке дыхательной мускулатуры в профилактике стресса // В сб.: III Международный научный симпозиум по проблемам саногенного и патогенного эффектов экологических воздействий на внутреннюю среду организма. Кыргызстан, Бишкек, 1997. С. 44.
30. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Рачков А.К., Тюрева Л.А., Андреева И.С., Найок М.С. Способ эндоэкологической санации и потенцирование его электромагнитными полями и излучениями при экологическом стрессе // В сб.: III Международный научный симпозиум по проблемам саногенного и патогенного эффектов экологических воздействий на внутреннюю среду организма. Кыргызстан, Бишкек, 1997. С.57.
31. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Цкипури Ю.И., Классина С.Я. Реабилитационно-оздоровительный метод для лиц, подвергшихся неблагоприятным стрессорным воздействиям: методические рекомендации. Москва: ФГБУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2013. 28 с.
32. Хадарцев А.А. Избранные технологии немедикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине // Международный журнал экспериментального образования: Материалы VI научной международной конференции «Перспективы развития вузовской науки» (Сочи, 22–25 сентября 2010 г.). М., 2010. № 11. С. 26.
33. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.
34. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.
35. 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. № 4 (часть 2). С. 371–375.
36. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психозомоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378
37. Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.
38. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Morozov V.N., Khadartseva K.A. Effect of Different Doses of Transmitters on the Mechanisms of Adaptation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. April 2015, Volume 158, Issue 6, P. 707–710.

References

1. Antonishkis YA, Lobzin YV, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Es'kov VM. Novye predstavleniya o mekhanizme zashchitnoy reaktsii kletok krovi na ekstremal'noe vozdeystvie [New ideas about the mechanism of the protective reaction of blood cells on exposure to extreme]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:24-8. Russian.
2. Afonichev AN, Povar TA, Kekhoeva NN, Rachkov AK, Khadartsev AA. Metabolicheskie efekty eleuterokokka pri emotsional'no-bolevom stresse v eksperimente [Metabolic Effects of Eleutherococcus during emotional stress, pain in the experiment]. V sb: Tezisy dokladov VI Rossiyskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo" 8-12 aprelya 1997 goda, Moscow. Moscow: "Farmedinfo"; 1997. Russian.
3. Bekhtereva TL, Kartashova NM, Kidalov VN, Natarova EV, Filatova IV, Fudin NA, Khadartsev AA, Chub SG. Elektromiostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v vosstanovitel'nom periode pri psikhoeemotsional'nom stresse posle sportivnoy travmy [Electromyostimulation and laser phoresis biologically active substances in the recovery period at the psycho-emotional stress after a sports injury]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2004;4:103-5. Russian.
4. Vorob'eva OV. Stress i rasstroystva adaptatsii [Stress and adjustment disorders]. RMZh. 2009;17(11):789-93. Russian.
5. Goryacheva AA, Morozov VN, Pal'tseva EM, Khadartsev AA, Khetagurova RK. Vozdeystvie ekzogenogo serotoninina na sistemnye reaktsii zhivogo organizma [The impact of exogenous serotonin on systemic reactions of the living organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;3:28-30. Russian.
6. Gusak YK, Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Khadartsev AA, Khapkina AV, Chukseeva YV. Stimulirovaniya sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri deystvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Incentive sintoksicheskikh katatoksicheskikh and adaptation programs at the action on the hypothalamus and natural sintoksinov katatoksinov]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;1:56-60. Russian.
7. Gusak YK, Darmogray VN, Karaseva YV, Morozova VI, Morozov VN, Khadartsev AA, Khapkina AV. Fitoekdisteroidy kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids as activators sintoksicheskikh adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(3):64-7. Russian.
8. Gusak YM, Karaseva YV, Morozov VN, Krayukhin AV, Khadartsev AA. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii pri normal'no razvivayushcheysya beremennosti. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Psikhoneyroimmunologicheskie adaptation program during normal pregnancy]: Tez. dokl. III Obshcherossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Noveyshie tekhnologicheskie resheniya i oborudovanie» (Kislovodsk, 19–21 aprelya 2005). – Moscow, 2005;7 Russian.
9. Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and fertility factors such as activators sintoksicheskikh adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.
10. 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 [Regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Khadartseva AA, Gontareva SN, Es'kova VM. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2010. T. I. Russian.
11. Karaseva YV, Morozova VI, Khadartsev AA, Gusak YK, Morozov VN, Darmogray VN, Nazimova SA, Khapkina AV. Diagnostika platsentarnoy disfunktsii po opredeleniyu pokazateley aktivnosti fertil'nykh faktorov [Diagnosis of placental dysfunction factors to determine the fertile activity indicators]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2004;9:48. Russian.
12. Kupeev VG, Khadartsev AA. Nevrogennyy stress v patogeneze dobrokachestvennykh gormonozavisimykh obrazovaniy i ikh diagnostika i lechenie metodom fitolazeroforeza [Neurogenic stress in the pathogenesis of benign hormone-dependent entities and their diagnosis and treatment method fitolazeroforeza]. Tavricheskiy zhurnal psikhiiatrii. 2002;6(2):42-4. Russian.
13. Morozov VN, Darmogray VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Morozova VI, Serova TG. Rol' sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri kriotravmakh sil'noy intensivnosti [Role sintoksicheskikh katatoksicheskikh and adaptation programs at kriotravmah strong intensity]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal. 2004;2(1):64-6. Russian.
14. Morozov VN, Khadartsev AA. K sovremennoy traktovke mekhanizmov stressa [To the modern interpretation of stress mechanisms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;1:15-7. Russian.
15. Morozov VN, Khadartsev AA, Darmogray VN, Karaseva YV, Khapkina AV, Morozova VI, Gusak YV. Fitoekdisteroidy (estestvennyye sintotoksiny), kak modulyatory adaptivnykh programm organizma pri deystvii razdrzhitel'nykh vneshey i vnutrenney srede [Phytoecdysteroids (natural sintotoksiny) as modulators of adaptive programs of the organism under the influence of stimuli external and internal environment]. Federal'noe

agentstvo po obrazovaniyu Rossiyskoy Federatsii, Nauchno-issledovatel'skiy institut novykh meditsinskikh tekhnologiy, Nauchno-issledovatel'skiy tsentr meditsinskogo fakul'teta Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tula; 2006. Russian.

16. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Gusak YK, Morozova VI, Abramova ON. Koeffitsient aktivnosti fertil'nykh faktorov kak metod izucheniya narushennoy menstrual'noy funktsii zhenskogo organizma [Ratio of fertile activity factors as a method of studying menstrualny impaired function of the female body]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2008;5:43. Russian.

17. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Gusak YK, Morozova VI, Abramova ON. Koeffitsient aktivnosti fertil'nykh faktorov (kaff), kak metod izucheniya fetoplatsentarnogo kompleksa pri normal'no protekayushchey beremennosti [Ratio of fertile activity factors (Cuff), as a method of studying the fetoplacental complex in normal pregnancy]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2008;5:444-41. Russian.

18. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Morozov VN, Khapkina AV, Darmogray VN. Rol' sintoksinov i katatokchinov v adaptivnykh reaktsiyakh organizma [Role sintoksinov and katatokchinov in adaptive reactions of the organism]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Klinicheskaya laboratornaya diagnostika»*. 2005;10:75-6. Russian.

19. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Morozova VI. Sposob diagnostiki dizadaptivnykh protsessov u zhenshchin [A method for diagnosing maladaptive processes in women]. Patent № 2258467. *Byul. № 23 ot 20.08.2005*, 2005. Russian.

20. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Morozova VI, Khapkina AV. Sposob diagnostiki faz stressovykh sostoyaniy [A method for diagnosing the phase of stress conditions]. Patent № 2288475. *Byul. № 33 ot 27.11.2006*. 2006. Russian.

21. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Khapkina AV, Morozova VI. Osobennosti adaptivnykh mekhanizmov v razlichnye periody beremennosti po koeffitsientu aktivnosti fertil'nykh faktorov [Features of adaptive mechanisms in different periods of pregnancy in activity fertility rate factors]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Klinicheskaya laboratornaya diagnostika»*. 2005;10:19. Russian.

22. Morozov VN, Khadartsev AA, Khapkina AV. Rol' sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii v patogeneze mestnoy kholodovoy travmy (otmorozhenii) [Role sintoksicheskikh katatoksicheskikh and adaptation programs in the pathogenesis of local cold injury (frostbite)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2001;8(1):27-30. Russian.

23. Morozova VI, Karaseva YV, Khadartsev AA, Morozov VN, Gusak YK, Nazimova SA, Khapkina AV, Darmogray VN. Metod diagnostiki i prognozirovaniya fertil'nosti u zhenshchin [Method of diagnosis and prognosis of fertility in women]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004;9:49. Russian.

24. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Cytokine production by whole blood cells convalescents CAP under the influence of low-intensity microwave radiation]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf>. DOI: 10.12737/5025.

25. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Morfo-funksional'nye proyavleniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma i ego korrektsiya SVCh-izlucheniem v eksperimente [Morphological and functional manifestations of acute respiratory distress syndrome and its correction microwave radiation in the experiment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie*. 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4817.pdf>. DOI: 10.12737/5026

26. Fedorov SY, Korshomnaya IB, Sazonov IA, Abramyan DA, Khadartsev AA, Yashin AA. Lechenie khronicheskogo bronkhita i psikhooemotsional'nogo stressa vozdeystviem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya i elektromagnitnykh poley KVCh-diapazona [Treatment of chronic bronchitis and emotional stress the influence of low-intensity laser radiation and electromagnetic fields EHF]. V sb.: "Lazery v meditsine-99. Vysokie meditsinskie i informatsionnye tekhnologii". Sankt-Peterburg; 1999. Russian.

27. Fudin NA, Tarakanov OP, Khadartsev AA, Klassina SY, Nikanorov BA, Fedorov SYu. Kontrastnoe termovozdeystvie i trenirovka dykhatel'noy muskulatury v profilaktike stressa [Contrast-heat and respiratory muscle training in the prevention of stress]. *Meditsinskie tekhnologii*. 1995:1-2:55-6. Russian.

28. Fudin NA, Khadartsev AA, Dedov VI, Orlov VI, Klassina SYa. Protssesy samoregulyatsii v dinamike reabilitatsii lits, podvergshikhsya neblagopriyatnym stressornym i ekologicheskim vozdeystviyam [The processes of self-regulation in the dynamics of rehabilitation of persons affected by adverse stressor and environmental impacts]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 1998;8:36-42. Russian.

29. Fudin NA, Khadartsev AA, Klassina SY, Nikanorov BA, Fedorov SY. Klinicheskie vozmozhnosti drenazha tkaney pri kontrastnom termovozdeystvii i trenirovke dykhatel'noy muskulatury v profilaktike stressa [Clinical possibilities drainage tissues in contrast-heat and respiratory muscle training in the prevention of

stress]. V sb.: III Mezhdunarodnyy nauchnyy simpozium po problemam sanogennogo i patogennogo effektov ekologicheskikh vozdeystviy na vnutrennyuyu sredu organizma. Kyrgyzstan, Bishkek; 1997. Russian.

30. Fudin NA, Khadartsev AA, Rachkov AK, Tyureva LA, Andreeva IS, Nayok MS. Sposob endoekologicheskoy sanatsii i potentsirovaniye ego elektromagnitnymi polyami i izluchenyami pri ekologicheskom stresse [Method endoecological rehabilitation and potentiation of its electromagnetic fields and radiation in the environmental stress]. V sb.: III Mezhdunarodnyy nauchnyy simpozium po problemam sanogennogo i patogennogo effektov ekologicheskikh vozdeystviy na vnutrennyuyu sredu organizma. Kyrgyzstan, Bishkek; 1997. Russian.

31. Fudin NA, Khadartsev AA, Tskipuri YI, Klassina SY. Reabilitatsionno-ozdorovitel'nyy metod dlya lits, podvergshikhsya neblagopriyatnym stressornym vozdeystviyam: metodicheskie rekomendatsii [The rehabilitation method for persons affected by adverse stress influences: guidelines]. Moscow: FGBU NII normal'noy fiziologii im. P.K. Anokhina RAMN; 2013. Russian.

32. Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii nemedikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsi-onno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya [Selected technology of non-drug exposure for rehabilitation and sports medicine]: Materialy VI nauchnoy mezhdunarodnoy konferentsii «Perspektivy razvitiya vuzovskoy nauki» (Sochi, 22–25 sentyabrya 2010 g.). Moscow; 2010. Russian.

33. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [No medication technology (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physiotherapy)]. Germaniya: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

34. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YuV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress, as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

35. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression is anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012: 4 (chast' 2):371-5. Russian.

36. Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and the possibility of correction (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378

37. Khritinin DV, Oleynikova MM, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psikhosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korrektsiya) [Psychosomatic and somatoform disorders in Rehabilitation (diagnostics and correction):]: Monografiya. Tula; 2003. Russian.

38. Zilov VG, Khadartsev AA, Morozov VN, Khadartseva KA. Effect of Different Doses of Transmitters on the Mechanisms of Adaptation. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;158(6):707-10.

Библиографическая ссылка:

Троицкий М.С. Стресс и психопатология (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf> (дата обращения: 11.11.2016). DOI: 10.12737/22635.

УДК: 616.34-007.43-031:611.957

МЕТОДОЛОГИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ
(краткий обзор литературы)

А.М. ВОЛКОВ

*Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова,
кафедра хирургии им. Н.Д.Монастырского, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия*

Аннотация. Обзор литературы посвящен историческим аспектам развития лечения паховой грыжи хирургическими методами. Приводятся статистические данные исследований, проведенных в Европе и северной американских (США). Описаны этапы развития герниопластики начиная с методов закрытия грыжевого дефекта шовным материалом за счет пластики собственными тканями с последующим развитием технологии и переходом на герниопластику с использованием сетчатого эндоимпланта. С развитием электроники появляются новые методы хирургии- лапароскопический, этот метод постепенно завоевывал популярность в хирургическом сообществе. В обзоре сравниваются современные методики между собой и рассматриваются их преимущества и недостатки. Так же рассматривается развитие методов фиксации сетчатого эндоимпланта от шовного метода до самофиксации импланта и фиксации клеевым компонентом.

В последние годы частота рецидивов и осложнений после герниопластики снизилась до таких показателей, что современные хирургии сменили акцент на улучшение качества жизни пациентов после операции за счет снижения болевого синдрома, косметичности, быстрой реабилитации и раннего возвращения к обычной жизни.

В обзоре приводятся все виды современного оперативного лечения паховой грыжи и ее классификаций.

Ключевые слова: паховая грыжа, герниопластика.

METHODOLOGY OF SURGICAL TREATMENT OF THE INGUINAL HERNIA
(brief literature report)

A.M. VOLKOV

*Northwestern State I.I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg. N.D.Monastyrsky Department of Surgery,
Str. Kirochnaya, 41, St. Petersburg, 191015, Russia*

Abstract. The review of literature is devoted to historical aspects of development of treatment of inguinal hernia by surgical methods. The author presents statistical data of the researches in Europe and northern the American (USA). Stages of development of hernioplastics since methods of closing of hernial defect with sutural material due to plasticity are described by own fabrics with the subsequent development of technology and transition to a hernioplastics with use of a mesh ednoimplant. With the development of electronics, there are new methods of surgery - laparoscopic, this method is gaining popularity in the surgical community. The review compares the modern techniques with each other and considers their advantages and disadvantages, as well as the development of methods for fixing mesh endoimplanta by suture method to the self-locking fixation of the implant and an adhesive component. In recent years, the frequency of relapses and complications following hernioplastics has decreased to such indicators that modern surgery changed the emphasis on improving the quality of life of patients after surgery by reducing pain, cosmetic effect, quick recovery and early return to normal life.

The review provides all kinds of modern surgical treatment of inguinal hernia and its classifications.

Key words: inguinal hernia, hernioplastics.

Исторические аспекты развития герниологии. Самым частым заболеванием хирургического профиля выделяется грыжа паховой области. Показатели статистики заболевание пахового грыженосительства у лиц в возрастной группе от 23 до 36 лет стабильно высокие, частота встречаемости 14 случаев на 1 тыс. населения. В возрастной группе от 53 до 63 лет статистические показатели возрастают до 53 случаев на 1 тыс. населения [24].

В 1552 г. до н.э. Эберс на папирусной бумаге упоминает грыженосительство, что является впервые встречающееся упоминанием в доступной литературе. Эберс дает определение грыже как «...опухоловое патологическое образование, выявляющееся на животе в результате кашлевого толчка или напряжения». Так же С. Celsus (25 г. до н.э.- 40 г. н.э.) впервые попытался выполнить лечение ущемленной паховой грыжи хирургическим методом. Суть оперативного лечения был в рассечении ущемляющего кольца и

вправлении грыжевого дефекта с ущемленным содержимым в брюшную полость. Со временем воззрения на патогенез образования грыжевого дефекта и методику его лечения изменялись. Амбруаз Паре (1510-1590) являлся известным ученым и врачом эпохи ренессанса, он написал труд «*The Apologie and Treatise*» в котором грыженосительству была отведена отдельная глава, в которой были описаны техники операций и инструментарий, использовавшиеся во время вмешательства. В последствии герниология сосредоточилась на углубленном изучении анатомического строения стенки передней брюшной полости. В 1814 г. ученый и врач Антонио Скарпы публикует печатное издание «*Treatise on Hernia*», основанную на анализе аутопсии биоматериалов. Скарпы первый предлагает термин «скользящая грыжа» приводя детальное описание. Хирург и морфолог из Америке Э.П. Купер (1768-1841) сделал большой вклад в историю изучением анатомических особенностей области паха и в формировании нового взгляда на патогенез грыжеобразования в паху, описав связку. В последствии связка и поперечная фасция получила его имя [13, 21].

Эволюция представлений о хирургических методиках лечения грыжи паховой области. В конце XIX в. ознаменовала историческое начало современного подхода к хирургическому лечению паховых грыж. В это время история узнала таких известных ученых, как *N. Marcy, V. Czerny* и, конечно, *E. Bassini* (1844-1924), последний ярко вошел в историю создателем революционной целостной концепции и подхода в лечения грыж паха [9, 21]. По мнению *Bassini* основным критерием успешной герниопластики паховой грыжи является укрепление задней стенки пахового канала и хирургическое последовательное анатомическое восстановление послойной целостности анатомических структур паховой области. В последствии другие хирурги предлагали свои методы герниопластики паховых грыж, однако при детальном рассмотрении все они являлись лишь модифицированной методикой, предложенной *Bassini*. Стоит отметить, что у операции *Bassini* были и недостатки, одним из которых было сшивание тканей с выраженным натяжением краев, что иногда приводило к прорезыванию швами тканей, к не цельному формированию послеоперационного рубца, высокому риску рецидивирования грыжи в паху. Некоторые хирурги отмечали целесообразность рассечения переднего листка влагалища прямой мышцы живота с целью снизить сильное натяжение [23]. Хирург *Postemski* (1887) впервые ввел методику фиксации верхнего листка апоневроза совместно с мышцей швами к паховой связке, далее перемещать семенной канатик под кожу, что должно было создать более надежное укрепление задней стенки пахового канала в медиальном его отделе.

В 1894 г. была предложена пластика по *Girard*, основой которой явился классический метод *Bassini* и его модификации (М.А. Кимбаровский, С.И. Спасокукоцкий). При пластике передней стенки пахового канала эти методы широко применялись и были популярными. С течением времени и накоплением опыта стали отмечать, что пластика передней брюшной стенки при паховой грыжи, в которой не проводилось укрепление дистрофически-измененной задней стенки, приводило к рецидиву грыжи (до 30%), повышение риска отмечалась у пациентов преклонного возраста. Поэтому данная методика была признана необоснованной с точки зрения патогенеза [1, 10, 17, 22].

Известный хирург XX в. *E.E. Shouldice*, имея в арсенале мощнейшие разработки выдающихся предшественников, смог разработать «золотой стандарт» пластики паховых грыж, основанный на многослойном восстановлении тканей передней брюшной стенки. Этот метод снискал огромную популярность в странах Западной Европы и США. *Shouldice* приводил результаты своих исследований в поддержку своего метода, указывая на малую частоту рецидивов после его пластике (0,8%), возможность проведения оперативного пособия под местным обезболиванием и снижение количества дней пребывания пациента в стационаре. Однако статистические результаты автора не соответствовали результатам, которые получали другие хирурги, пользующиеся его методом пластики. Американский хирург *C.B. McVay* являлся самым активным противником и критиком метода, считая, что паховая связка не у всех развита хорошо и при выделении волокна ее расслаиваются, нарушается и без того ее сомнительная прочность и она не может служить надежным материалом для пластики. *McVay* отмечал отсутствие в методе *Shouldice* профилактики развития в дальнейшем бедренных грыж, трудность выполнения у людей с ожирением и у пациентов с двухсторонней грыжей. Исходя из вышеизложенного, *McVay* предложил свой модифицированный метод пластики паховых грыж с использованием верхней лобковой связки и послабляющих разрезов апоневроза прямой мышцы живота [9, 13]. У пластики были и недостатки, такие как, возникающие вследствие сшивания глубоких фасций мышц и сдавления нервных стволов, выраженный болевой синдром и высокие требования к хирургической технике. В послеоперационном периоде трудоспособность возвращалась не ранее 3-4 недель. При оценке отдаленных результатов риски развития рецидивов оказались приблизительно такими же, как и при выполнении операций по методике *E.E. Shouldice*.

Можно отметить, что наличие натяжения тканей, которыми производится закрытие дефекта вызывает нарушение микроциркуляции, из-за которой возникают трофические изменения, что приводит к рецидивам. Данный факт является общим недостатком методов герниопластики, в которых применяется

аутопластика [11, 17, 22]. Вышесказанные недостатки стали основными вопросами, на которые стали работать ведущие хирурги того времени.

Применение синтетических и других имплантов для укрепления задней стенки пахового канала. Развитие современных методов герниопластики началось с работ таких известных ученых и хирургов, как *R. Ger, R. Stoppa, I.L. Lichtenstein*. В 1988 г. *Lichtenstein* предлагает свой метод герниопластики паховых грыж с применением полипропиленовых сетчатых эндоимплантов, что явилось первым методом, в котором не осуществлялось натяжение окружающих тканей. В своих клинических и лабораторных экспериментах он доказал отсутствие ишемизации тканей при «безнатяжной» пластике и явное снижение количества рецидивов грыж. Суть операции заключалась в укреплении задней стенки пахового канала сетчатым эндоимплантом, который быстро прорастал грануляционной тканью и становился частью целостной структуры брюшной стенки надежно предупреждая рецидивирование. Впоследствии пластика *Lichtenstein* стала новым «золотым стандартом». Анализируя результаты многих хирургов о применявшихся метод на паховых грыжах (в том числе и рецидивных), бедренных грыжах – можно сделать вывод об оптимальности этого метода, обеспечивающего хорошие результаты как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде, хорошие экономические показатели и не сложную хирургическую технику [3, 18, 23, 25]. Герниопластика бедренных грыж включала в себя погружение свернутого в рулон сетчатого эндоимпланта – «метод воланчика» (в американской литературе «*plug*» – «воланчик») в грыжевой дефект [24], нашедший применение на косых паховых грыжах для укрепления пахового кольца. «Воланчик» фиксировался единичными узловыми швами в паховом канале, что предупреждало его миграцию и являлось механическим препятствием для выхода грыжевого мешка с содержимым.

Американские хирурги широко применяли данный метод и пропагандировали его, однако отмечали недостаток: уменьшение «воланчика» в диаметре на 10-15% из-за сморщивания его на фоне прорастания соединительной тканью [18, 19], что, при недостаточной его фиксации, могло спровоцировать миграцию и рецидив. Это обусловило постепенное снижение популярности метода «воланчика», в настоящее время редкое его применение.

Хирург из Франции *R.E. Stoppa* специализировался на оперативном лечении двусторонних больших рецидивных и множественных (билатеральных, комбинации паховых и бедренных) грыжах. На основании проделанной работы им была разработана новая методика при которой использовался сетчатый эндоимплант, последний устанавливался преперитонеально. Метод характеризуется травматичным и в настоящее время в классическом варианте редко применяется, однако он послужил прототипом для разработки методики *экстраперитонеальной герниопластики (TEP)* через *лапароскопический доступ* [5, 16, 20].

В 1990 г. в хирургии стали активно использовать эндоскопическим метод операции. Многие авторы проводили исследования по применению эндоскопии в герниологии и в результате было появление таких операций, как эндоскопическая преперитонеальная и интраабдоминальная герниопластика паховой грыжи. Все новые разработки в своей основе имели классический метод пластики по Лихтенштейну. При лапароскопическом оперативном лечении грыж применялся сетчатый имплант, который устанавливался ретроабукарно. Данная методика применялась на паховых грыжах, параумбиликальных и вентральных грыжах.

В 1979 г. американский хирург *R. Ger* вошел в историю как первый выполнивший лапароскопическую герниопластику при паховой грыже. Ход операции был следующим: под зрительным контролем посредством лапароскопа трансабдоминально выделялся грыжевой мешок, затем грыжевой мешок лигировали в проекции шейки и в заключении накладывали шов на грыжевые ворота [22]. В настоящее время метод широко не применяется из-за высокой частоты рецидивов и его сложности.

Предложение хирурга *R.J. Fitzgibbons* при паховых грыжах лапароскопически под зрительным контролем закрывать дефект изнутри при помощи сетчатого эндоимпланта явилось большим шагом в герниологии [30]. Однако данный метод имел большой недостаток, так как технический аспект операции сводился к фиксации сетчатого эндоимпланта непосредственно к брюшине и ничем не прикрывался в послеоперационном периоде, с высокой частотой возникала спаечная болезнь. Пациенты после такой операции нередко попадали повторно в операционную с острой кишечной непроходимостью, кишечными свищами и перитонитом. Поэтому данный метод, хоть и явился новым видением пластики паховой грыжи, не прижился. В настоящее время применяется ограниченно и только с применением сетчатых имплантов, со специальным покрытием для предотвращения спаечной болезни в зоне постановки [18, 25].

M.E. Arregui предложил устанавливать эндоимплант предбрюшинно, фиксация производилась в две оптимальные зоны – верхнюю лобковую связку и переднюю брюшную стенку. Данный способ фиксации был признан лучшим вариантом при эндоскопическом методе проведения операции и в настоящее время широко применяется в Америке и странах Евросоюза [20]. Данный метод, носящий название «*трансабдоминальная преперитонеальная герниопластика*» (*TAPP*), выгодно отличается от метода *Fitzgibbons* тем, что после фиксации сетчатого импланта он полностью укрывается брюшиной и в следствии риск развития спаечной болезни брюшной полости минимизируется [2, 4-7, 12, 14-16]. *TAPP* является сложным методом и требует от хирурга хорошего знания анатомических структур в зоне операции

(сосуды, нервы) и достаточного опыта лапароскопии для эффективного и адекватного восприятия анатомических структур [11].

В 1993 г. американский хирург *J.B. McKernan* разработал альтернативный метод, который получил название *экстраперитонеальной герниопластики (TEP)* [39]. Ход операции был следующим: отслаивались косые и прямые мышцы живота от предбрюшинной и жировой клетчатки, затем сетчатый эндоимплант устанавливался между брюшиной и мышцами преперитонеально. Основное преимущество *TEP* над *TAPP* заключается в снижении риска повредить органы брюшной полости, а недостаток – в сложности технического выполнения при сложных герниопластиках, таких как большие косые паховые грыжи [2, 7, 16].

Сравнение эффективности методик открытой и эндоскопической операции на паховой грыже. В настоящее время между хирургами нет однозначной позиции, какой метод герниопластики лучше – открытый или лапароскопический. Сторонники открытой герниопластики утверждают, что во многих случаях она превосходит лапароскопические методы, а темпы возвращения к активной жизни пациента после операции статистически не имеют значимой разницы [9, 19]. Ряд контролируемых исследований было проведено учеными и хирургами из США и Западной Европы (Англия, Германия). Сравнялась эффективность лапароскопических методов и метода герниопластики по Лихтенштейну на основании более 3 тыс. операций. Результаты были статистически обработаны и оценены. Выводом явилось отсутствие статистически значимой разницы между методами [9, 22].

В последние годы превосходство эндоскопической герниопластики сдает свои позиции перед безнатяжными бесшовными методами открытой пластики паховой грыжи. Применение в открытой герниопластики самофиксирующегося сетчатого импланта или фиксация его клеевым компонентом на основе цианакрилатов, проведение операции через мини-доступ – уменьшает травматичность оперативного вмешательства, что положительно сказывается на сроках реабилитации пациента и восстановления обычной бытовой активности. Небольших размеров кожный разрез и ушивание атравматическими нитями обеспечивает хороший косметический эффект. Пластика открытым методом имеет ряд важных преимуществ, таких как: возможность выполнения ее под местным обезболиванием, что резко снижает риск повреждения органов брюшной полости, сосудов и нервов. При эндоскопическом вмешательстве неизбежно повреждение брюшины, что создает вероятность развития адгезивных процессов брюшной полости в области постановки троакаров и зоне оперативного вмешательства. Учитывая некоторую новизну и техническую сложность выполнения эндоскопических герниопластик, в сравнении с открытыми методиками от хирурга, требуется прохождение специализированного курса повышения квалификации. Лапароскопические методы невозможно применить при наличии у пациента сопутствующей патологии, при которой противопоказан эндотрахеальный наркоз. Наличие в анамнезе у пациента больших полостных операций, особенно на органах малого таза и гипогастрия является относительным противопоказанием для выбора эндоскопического метода лечения. Важен также экономический аспект, так как стоимость организации операционной с эндоскопическим оборудованием, стоимость его обслуживания, обучение персонала клиники и стоимость сетчатых имплантов выше, чем организация аналогичной операции открытым методом [7, 8, 15, 22, 24].

Значимый вклад в становление современной герниопластики внесли *Lloyd M. Nyhus* и *Aachen*. Классификации, которые они предложили, в настоящее время используются повсеместно, как в Европе, так и в США. Определение и отнесение каждой грыжи к своей группе является удобным методом подбора адекватного оперативного метода лечения и документирования его для дальнейшего анализа результатов.

Классификация по *Nyhus* долгое время являлась основной. Она включала в себя четыре типа грыж. Первый тип – начальные формы косых грыж, при которых внутреннее паховое кольцо не было растянуто. Второй тип – небольшие косые грыжи с наличием расширения внутреннего пахового кольца, но с сохранением целостности задней стенкой пахового канала; небольшие прямые грыжи с частичным разрушением задней стенки пахового канала. Третий тип – большие косые и прямые грыжи. Четвертый тип – рецидивные грыжи. Эта классификация отвечает современным подходам к лечению паховых грыж, где метод операции подбирается индивидуально [3, 8, 12].

Классификация *Aachen* на основе многолетнего мирового опыта герниопластики в соответствии с современными требованиями является более совершенной, она состоит из двух составляющих: тип дефекта (*L*-косая грыжа, *M*-прямая грыжа, *Mc*-комбинированная, *F*-бедренная) и размер дефекта (I – до 1,5 см., II – 3 см., III – более 3 см.).

С появлением самофиксирующихся сетчатых имплантов и заменяющих шовный материал клеевых композиций, а также переходом лапароскопической герниопластики в обычную ежедневную хирургическую практику следует оптимизировать алгоритм применения различных методов бесшовной фиксации сетчатого импланта у пациентов с паховой грыжей в различных клинических случаях, что является актуальным вопросом оперативного лечения паховой грыжи [24].

Литература

1. Большаков О.П., Тарбаев С.Д., Аль-Ахмад Р.М. О строении поперечной фасции и некоторых способах оперативного укрепления грыжевых ворот при паховых грыжах // Вестник хирургии. 1996. Т. 155, №2. С. 33–34.
2. Гуслев А.Б., Рутенбург Г.М., Стрижелецкий В.В. Особенности эндовидеохирургического лечения осложненных форм паховых грыж // Эндоскопическая хирургия. 1999. №2. С. 19.
3. Егиев В.Н., Чижов Д.В., Рудакова М.Н. Пластика по Лихтенштейну при паховых грыжах // Хирургия. 2000. №1. С. 19–21.
4. Кубышкин В.А., Цонкин Д.А. Лапароскопическая герниопластика // Эндоскопическая хирургия. 1995. №2-3. С. 42–47.
5. Лапароскопическая герниопластика при паховой грыже / Бронштейн Л.Г., Садыкова Н.У., Гаврилов В.В. [и др.] // Эндоскоп. хирургия. 1998. №1. С. 9.
6. Лапароскопическое лечение паховой грыжи / Луцевич О.Э., Гордеев С.А., Прохоров Ю.А. [и др.] // Хирургия. 1997. №1. С. 61–62.
7. Митин С.Е. Лапароскопическая герниопластика при паховых и бедренных грыжах // Эндоскопическая хирургия. 1997. №2. С. 31–34.
8. Намашко М.В. Хирургическое лечение кривой паховой грыжи // Хирургия. 1998. №2. С. 48–49.
9. Нестеренко Ю.А., Салов Ю.Б. Хирургическое лечение паховых грыж // Хирургия. 1982. №8. С. 119–123.
10. Новый способ пластики пахового канала при лечении паховых грыж / Жебровский В.В., Тоскин К.Д., Бабанин А.А. [и др.] // Вестник хирургии. 1995. №3. С. 81–85.
11. Первый опыт герниопластики по методике I.L. Lichtenstein / Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Федоров Д.А. [и др.] // Анналы хирургии. 1998. №5. С. 49–52.
12. Протасов А.В., Виноградов А.В., Пономарев В.А. Применение синтетических материалов при эндовидеохирургической герниопластике // Эндоскопическая хирургия. 1999. №4. С. 45–47.
13. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи живота. М.: Медицина, 1983. 224 с.
14. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Крылов М.Д. Выбор способа лапароскопической герниопластики // Хирургия. 1997. №2. С. 84–87.
15. Хатъков И.Е., Протасов А.В., Фалькова А.Э. Трудности лапароскопической герниопластики // Эндоскопическая хирургия. 1999. №3. С. 31–34.
16. Эволюция лапароскопической герниопластики / Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Крылов М.Д. [и др.] // Анналы хирургии. 1996. №2. С. 20–23.
17. Янов В.Н. Способ аутодермальной пластики при «трудных формах» паховых грыж // Вестник хирургии. 2001. №3. С. 49–51.
18. Amid P.K., Shulman A.G., Lichtenstein I.L. Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications. Langenbecks // Arch. fur Chirurgie. 1994. Vol. 379, №4. P. 68–71.
19. Amid P.K., Shulman A.G., Lichtenstein I.L. An analytic comparison of laparoscopic hernia repair with open «tension-free» hernioplasty // Int. Surg. 1995. Vol. 80 (1), №1. P. 9–17.
20. Arregui M.E., Nagan R.F. Laparoscopic repair of inguinal hernias with mesh using a preperitoneal approach. // Presentation, Advanced Laparoscopy, St. Vincents Hospital, Indianapolis, May 20, 1991.
21. Bassini E. Nuovo metodo sulla cura radicale dell, hernia inguinale // Arch. Soc. Ital. Chir. 1887. Vol. 4, №2. P. 380.
22. Laparoscopic versus open inguinal herniorrhaphy: Preliminary results of a randomized controlled trial / Barkun J.S., Wexler M.J., Hinchey E.J. [et al.] // Surgery. 1995. Vol. 118, №4. P. 703–710.
23. The femoral hernia. An ideal approach for the transabdominal preperitoneal technique (TAPP) / Hernandez-Richter T., Schardey H.M., Rau H.G. [et al.] // Surg. Endosc. 2000. Vol. 14, №8. P. 736–740.
24. Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients / Miserez M, Peeters E, Aufenacker T. [et al.] // Hernia. 2014. Apr; Vol. 18, №2. P. 51–163.
25. Rosenberger R.J., Loeweneck H., Meyer G. The cutaneous nerves encountered during laparoscopic repair of inguinal hernia // Surg. Endosc. 2000. Vol. 14, №8. P. 731–735.

References

1. Bol'shakov OP, Tarbaev SD, Al'-Akhmad PM. O stroenii poperechnoy fastsii i nekotorykh sposobakh operativnogo ukrepleniya gryzhevykh vorot pri pakhovykh gryzhakh [The structure of the transverse fascia and some of the ways to strengthen the operational hernial ring with inguinal hernias]. Vestnik khirurgii. 1996;155(2):33-4. Russian.

2. Guslev AB, Rutenburg GM, Strizheletskiy VV. Osobennosti endovideokhirurgicheskogo lecheniya oslozhnennykh form pakhovykh gryzh [Features endovideosurgical treatment of complicated forms of inguinal hernias]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 1999;2:19. Russian.
3. Egiev VN, Chizhov DV, Rudakova MN. Plastika po Likhtenshteynu pri pakhovykh gryzhakh [Plastic Liechtenstein with inguinal hernias]. *Khirurgiya*. 2000;1:19-21. Russian.
4. Kubyshekin VA, Tsonkin DA. Laparoskopicheskaya gernioplastika [Laparoscopic hernia repair]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 1995;2-3:42-7. Russian.
5. Bronshteyn LG, Sadykova NU, Gavrilov VV, et al. Laparoskopicheskaya gernioplastika pri pakhovoy gryzhe [Laparoscopic hernia repair for inguinal hernia]. *Endoskop. khirurgiya*. 1998;1:9. Russian.
6. Lutsevich OE, Gordeev SA, Prokhorov YA, et al. Laparoskopicheskoe lechenie pakhovoy gryzhi [Laparoscopic treatment of inguinal hernia]. *Khirurgiya*. 1997;1:61-2. Russian.
7. Mitin SE. Laparoskopicheskaya gernioplastika pri pakhovykh i bedrennykh gryzhakh [Laparoscopic hernia repair for inguinal and femoral hernias]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 1997;2:31-4. Russian.
8. Namashko MV. Khirurgicheskoe lechenie kosoy pakhovoy gryzhi [Surgical treatment of oblique inguinal hernia]. *Khirurgiya*. 1998;2:48-9. Russian.
9. Nesterenko YA, Salov YB. Khirurgicheskoe lechenie pakhovykh gryzh [Surgical treatment of inguinal hernias]. *Khirurgiya*. 1982;8:119-23. Russian.
10. Zhebrovskiy VV, Toskin KD, Babanin AA, et al. Novyy sposob plastiki pakhovogo kanala pri lechenii pakhovykh gryzh [A new way of inguinal canal plasty in the treatment of inguinal hernias]. *Vestnik khirurgii*. 1995;3:81-5. Russian.
11. Yurasov AV, Shestakov AL, Fedorov DA, et al. Pervyy opyt gernioplastiki po metodike I.L. Lichtenstein [The first experience on I.L. hernia repair procedure Lichtenstein]. *Annaly khirurgii*. 1998;5:49-52. Russian.
12. Protasov AV, Vinogradov AV, Ponomarev VA. Primenenie sinteticheskikh materialov pri endovideokhirurgicheskoy gernioplastike [The use of synthetic materials in hernia repair endovideosurgical]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 1999;4:45-7. Russian.
13. Toskin KD, Zhebrovskiy VV. Gryzhi zhivota [Hernias of the abdomen.]. Moscow: Meditsina; 1983. Russian.
14. Timoshin AD, Yurasov AV, Krylov MD. Vybora sposoba laparoskopicheskoy gernioplastiki [The choice of laparoscopic hernia repair]. *Khirurgiya*. 1997;2:84-7. Russian.
15. Khat'kov IE, Protasov AV, Fal'kova AE. Trudnosti laparoskopicheskoy gernioplastiki [The difficulties of laparoscopic hernia repair]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 1999;3:31-4. Russian.
16. Yurasov AV, Shestakov AL, Krylov MD, et al. Evolyutsiya laparoskopicheskoy gernioplastiki [The evolution of laparoscopic hernia repair]. *Annaly khirurgii*. 1996;2:20-3. Russian.
17. Yanov VN. Sposob autodermal'noy plastiki pri «trudnykh formakh» pakhovykh gryzh [Method autodermalnoy plastics with "difficult ways" inguinal hernias]. *Vestnik khirurgii*. 2001;3:49-51. Russian.
18. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications. *Langenbecks. Arch. fur Chirurgie*. 1994;379(4):68-71.
19. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. An analytic comparison of laparoscopic hernia repair with open «tension-free» hernioplasty. *Int. Surg*. 1995;80(1):9-17.
20. Arregui ME, Nagan RF. Laparoscopic repair of inguinal hernias with mesh using a preperitoneal approach. Presentation, *Advanced Laparoscopy*, St. Vincents Hospital, Indianapolis, May 20, 1991.
21. Bassini E. Nuovo metodo sulla cura radicale dell, hernia inguinale. *Arch. Soc. Ital. Chir*. 1887;4(2):380.
22. Barkun JS, Wexler MJ, Hinchey EJ, et al. Laparoscopic versus open inguinal herniorrhaphy: Preliminary results of a randomized controlled trial. *Surgery*. 1995;118(4):703-10.
23. Hernandez-Richter T, Schardey HM, Rau HG, et al. The femoral hernia. An ideal approach for the transabdominal preperitoneal technique (TAPP). *Surg. Endosc*. 2000;14(8):736-40.
24. Miserez M, Peeters E, Aufenacker T, et al. Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2014;18(2):51-163.
25. Rosenberger RJ, Loeweneck H, Meyer G. The cutaneous nerves encountered during laparoscopic repair of inguinal hernia. *Surg. Endosc*. 2000;14(8):731-5.

Библиографическая ссылка:

Волков А.М. Методология оперативного лечения паховой грыжи (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2016).

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ
(обзор литературы)

А.З. ГУСЕЙНОВ*, Т.А. ГУСЕЙНОВ**

**Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия*

***Тульский областной онкологический диспансер, ул. Яблочкова, 1Б, Тула, 300053, Россия*

Аннотация. В статье приводится обзор современной литературы по диагностике опухолей печени. Дана общая характеристика опухолей печени, которые включают целую группу новообразований злокачественного и доброкачественного характера. Констатирован ежегодный прирост количества больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени, среди которых более 90% всех злокачественных новообразований печени составляют вторичные (метастатические) опухоли. Показано, что опухоли, выявляемые при первичном обращении пациентов, более чем в половине случаев имеют большие размеры и диагностируются в далеко зашедших стадиях. Отмечено, что на долю гепатоцеллюлярного рака, как одной из наиболее злокачественных форм первичного рак, приходится более 90%, в то время как холангиоцеллюлярный рак составляет 10%. Охарактеризованы среди доброкачественных образований печени чаще встречающиеся на практике гемангиомы и фокальная узловая гиперплазия, реже – гепатоцеллюлярная аденома и непаразитарная киста печени. Подчеркнуто бессимптомное течение очаговых образований печени небольших размеров, которые являются случайной находкой при инструментальной диагностике.

Подробно анализированы методы лучевой, радионуклидной, морфологической, лабораторной диагностики, используемые в диагностике опухолей печени. Обосновано применение УЗИ органов брюшной полости, которое, благодаря высокой информативности и доступности, выполняется на первом этапе диагностики, как скрининговый метод, при подозрении на новообразование печени. Лапароскопическое УЗИ позволяет дифференцировать вторичные и первичные опухоли печени. Приведены данные о том, что размер опухоли более 1 см не влияет на чувствительность рентгено-компьютерной томографии. Чувствительность при рентгено-компьютерной томографии с контрастированием достигает 100 % для очагов более 2 см, 93% – для образований размерами от 1 до 2 см и 60% – при размере опухоли менее 1 см со специфичностью 96%. В связи с этим обосновано применение рентгено-компьютерной томографии в дифференциальной диагностике между первичным и метастатическим раком печени.

Обобщены показатели чувствительности и специфичности магнитно-резонансная томографии в диагностике гепатоцеллюлярного рака – 68-91% и 87-97,7% соответственно. Чувствительность магнитно-резонансная томографии в очагах более 2 см составляет 95%. Анализированы данные по эффективности ангиографии: чувствительность – 82-93%, специфичность – 73%, диагностическая точность – 89%. Отмечено достоинство ангиографии, которая позволяет установить взаимоотношение опухолей печени с вне- и внутривенными сосудами и соотношения опухоли с элементами ворот печени и нижней полой веной. Указана возможность получения с помощью ПЭТ информации о метаболизме опухолевых клеток, дифференциации рака печени (первичных и метастатических опухолей), изменений печени доброкачественной природы.

Приведены аргументы в пользу включения ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, как метода «метаболической биопсии», в алгоритм комплексной диагностики метастатического поражения печени. Оценено применение пункционных технологий: чувствительность пункционной биопсии – 80%, специфичность и прогнозирующая ценность – 90 и 100%. Осложнения, связанные с биопсией печени, варьируют в пределах 0,006-0,3%. Проанализировано современное состояние морфологических методов исследования – цитологический, гистологический, иммуногистохимический с показаниями к применению их. В заключении указывается «золотой стандарт» и алгоритм диагностики опухолей печени.

Ключевые слова: опухоли печени, ультразвуковое исследование, рентгено-компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография, радионуклидное исследование, пункционные технологии, морфологическое исследование, алгоритм диагностики.

MODERN DIAGNOSTICS OF LIVER CANCER
(literature report)

A.Z. GUSE'NOV*, T.A. GUSE'NOV**

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

** *Tula Regional Oncology Center, Str. Yablochkov 1B, Tula, 300053, Russia*

Abstract. The article presents this review of the current literature on the diagnosis of hepatic tumors. The authors give a general characterization of liver tumors, which include a whole group of tumors of malignant and benign nature. They state the annual increase in the number of patients with primary and secondary malignant tumors of the liver, among which more than 90% of all malignant liver tumors are secondary (metastatic) tumors. Detected in the primary treatment of patients, the tumors are large and are diagnosed in advanced stages in more than half of the cases. It is noted that more than 90% of the cases is a fraction of hepatocellular cancer as one of the most malignant form of primary cancer, a fraction of cholangiocellular cancer is 10%. The authors note that among benign liver formations there are hemangioma and focal nodular hyperplasia as more frequent, rarely frequent - hepatocellular adenoma and non-parasitic cyst of the liver. Asymptomatic focal lesions of the liver of small size are accidental finding in instrumental diagnostics. The authors have analyzed in detail methods of radiological, radionuclide, morphological, laboratory diagnostics, used in the diagnosis of liver tumors. They have justified the use of ultrasound of the abdomen. This method is high informative and accessible, it is performed at the first stage of diagnosis, including screening method - for suspected neoplasm of the liver. Laparoscopic ultrasonography allows to differentiate primary and secondary liver tumors. The authors provide evidence that tumor size of more than 1 cm does not affect the sensitivity of X-ray computer tomography (CT). Sensitivity CT with contrast reaches 100% for foci greater than 2 cm, 93% – for formations in size from 1 to 2 cm and 60% – at a rate of less than 1 cm tumor with a specificity of 96%. In this regard, the use of CT is justified in differential diagnosis between primary and metastatic liver cancer. The article summarizes the sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma - 68-91% and 87-97,7%, respectively. The sensitivity of MRI in the foci more than 2 cm is 95%. This review presents an analysis of data on the effectiveness of angiography: sensitivity - 82-93%, specificity - 73%, diagnostic accuracy - 89%. The advantage of angiography is the ability to establish a relationship of liver tumors with extra- and intrahepatic vessels and the ratio of tumor to the liver gate elements and the inferior vena cava. The authors note the possibility of obtaining information on the metabolism of tumor cells, differentiation of liver cancer (primary and metastatic tumors), a presence of the changes in the liver using PET. They provide arguments for the inclusion of PET with 18F-ФДГ as a method of "metabolic biopsy" in the algorithm of complex diagnosis of metastatic liver lesions. The authors assess the application of puncture technologies: the sensitivity of biopsy – 80%, specificity, and predictive value – 90 and 100%. The complications associated with liver biopsy, vary within 0.006-0.3%. The article analyzes the current state of morphological studies - cytological, histological, immuno-histochemical and indications for their use. In conclusion, the authors state the "gold standard" and an algorithm for diagnostics of hepatic tumors.

Key words: liver (hepatic) tumors, ultrasound, x-ray computer tomography, magnetic resonance imaging, angiography, radionuclide study, puncture technologies, morphological examination, diagnostic algorithm.

Опухоли печени включают большую группу новообразований злокачественного (первичный и метастатический рак печени) и доброкачественного (аденома, гемангиома, фокальная узловая гиперплазия печени и др.) характера [7, 39, 40]. Некоторые авторы непаразитарные кистозные образования также относят к доброкачественным опухолям печени [3, 33]. Первичные и вторичные злокачественные новообразования печени ежегодно выявляются у довольно значительного и постепенно возрастающего количества больных [7, 40]. Более 90% всех злокачественных новообразований печени составляют вторичные (метастатические) опухоли [23, 26, 35]. По данным ряда авторов, опухоли, выявляемые при первичном обращении пациентов, более чем в половине случаев имеют большие размеры и диагностируются в далеко зашедших стадиях [3, 8, 33, 39].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). ГЦР – первичный рак из гепатоцеллюлярных клеток паренхимы печени, является одной из наиболее злокачественных форм рака печени [36, 40, 43]. По данным разных авторов, доля ГЦР среди первичного рака печени составляет более 90%. ГЦР часто развивается на фоне цирроза печени, что затрудняет раннюю диагностику рака и в значительной степени снижает шансы на радикальную операцию [2, 18, 26]. Известно, что ГЦР занимает шестое место среди самых распространенных видов опухолей, составляя 7% всех случаев рака [13, 33]. По частоте среди всех злокачественных новообразований у мужчин рак печени занимает 7-е, у женщин – 9-е место [7, 26, 34, 36]. Несмотря на высокую распространенность ГЦР, процент выявления данной патологии на ранних стадиях остается

весьма низким. ГЦР является третьей по частоте причиной смертности от рака во всем мире [15, 33, 34]. По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире от ГЦР погибает более 1,3 млн человек [2, 26].

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР). ХЦР или холангиокарцинома – это злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчных протоков разного уровня и развивается преимущественно в печени без явлений цирроза [2, 13, 33]. По частоте заболевание встречается реже, чем ГЦР, и составляет 10% всех первичных опухолей печени [18, 23, 36]. Большинство авторов ХЦР по локализации подразделяют на внутри- и внепеченочный. Внутрипеченочное поражение встречается в 10-25% случаев. Внепеченочные поражения разделяют на воротные (опухоль Клацкина) и дистальные внепеченочные опухоли [7, 8, 36].

Вторичный рак печени. Вторичный рак печени – злокачественное новообразование печени метастатического характера. Вероятность возникновения метастатических опухолей в 30 раз превышает первичные случаи рака печени [13, 14, 35]. Часто метастазирование происходит на ранних стадиях заболевания и в дальнейшем доминирует в клинической картине [19, 40].

По уточненным данным ряда исследователей, по локализации метастазов рака печень занимает 1-е место среди всех органов [14, 36]. По результатам вскрытий метастазы в печени обнаруживаются у 33-70% онкологических больных. Метастазы злокачественных опухолей особенно часто регистрируются при новообразованиях поджелудочной железы, желудка, толстой кишки и молочной железы [8, 14, 35].

Доброкачественные образования печени. По мнению многих авторов, доброкачественные опухоли не имеют клинических симптомов и проявляются в основном в виде очаговых образований печени. В клинической практике по мере выявления очаговых образований печени остро встает вопрос о топическом диагнозе и исключении злокачественности процесса [21, 31].

Гемангиомы многими авторами считаются самыми частыми доброкачественными сосудистыми опухолями печени мезенхимального происхождения, встречающимися в различных возрастных группах [22, 38, 40]. Капиллярная гемангиома состоит из сплетения большого количества ветвящихся сосудов капиллярного типа с узким просветом и не обладающих направленным или с очень медленным кровотоком, 90% площади сосудистого русла составляют венозные каверны. Кавернозные гемангиомы встречаются чаще, чем капиллярные, в ряде случаев имеет место смешанный тип [21, 22, 38].

По мнению большинства авторов, гемангиомы обычно не проявляются клинически и относительно чаще выявляются у женщин. При УЗИ, рентгено-компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и на аутопсии гемангиомы обнаруживаются в 5-20% случаев [4, 22, 30, 31].

Фокальная узловая гиперплазия (ФУГ) считается вторым (после гемангиом) наиболее распространенным доброкачественным новообразованием печени [41, 43]. По данным ряда авторов, ФУГ встречается у 0,9-5% населения, в 5-20% случаев может сочетаться с кистами и гемангиомами [21, 38]. Согласно литературным данным, ФУГ, не имея признаки опухоли, входит в группу доброкачественных гепатоцеллюлярных опухолей эпителиальной природы. Это одиночное, округлое, неинкапсулированное образование с нарушенной печеночной архитектоникой, разделенное септами, достигающими центрального рубца. Средние размеры очага – 5,7 см (от 1,5 до 12,0 см) [3, 18, 41]. Установлено, что ФУГ не склонна к кровоизлияниям и не имеет злокачественного потенциала. Обычно опухоль является случайной находкой при диагностических исследованиях. Узлы малых размеров, как правило, бессимптомны. Крупные опухоли могут вызывать боли в животе [31, 40, 41].

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА). ГЦА считается редко встречающейся доброкачественной опухолью, происходящей из гепатоцитов. Имеются предположения о влиянии на развитие и рост опухоли пероральных контрацептивов, экзогенных андрогенов, беременности и дисбаланса эндогенных половых гормонов [18, 31]. Приводятся противоречивые данные по размерам аденом – указываются цифры от 1 до 19 см, составляя в среднем 5,4 см. В некоторых случаях у пациентов отмечаются множественные аденомы. Образования хорошо очерчены. Ряд авторов отмечает характерные отличительные признаки аденом – в отличие от гемангиом они не располагаются рядом с печеночными сосудами, не занимают целую долю [3, 19]. Течение ГЦА в большинстве случаев бессимптомное. При размерах опухоли от 5 см и более или субкапсулярным ее расположением риск кровотечения увеличивается [15, 30]. Авторы подчеркивают практическую важность диагностики аденомы из-за высокого риска развития кровотечения, разрыва, малигнизации и необходимости выполнения хирургического вмешательства [19, 40].

Непаразитарные кисты печени (НКП). По данным некоторых исследователей, распространенность НКП составляет до 11,8% от числа всех случаев очаговых заболеваний печени [19]. По данным аутопсии, НКП обнаруживаются в 1,5-2,5% случаев [21, 40]. Рост заболеваемости носит относительный характер и связан, в первую очередь, с большей выявляемостью этой патологии благодаря использованию современных инструментальных методов диагностики [16]. Доказано, что истинные кисты в печени возникают из аберрантных желчных ходов, которые не подвергаются в дальнейшем инволюции. Ложные кисты развиваются после травматического центрального или подкапсульного разрыва печени, их стенка состоит из фиброзно-измененной ткани печени. Ложные кисты могут также образовываться после лечения абсцесса печени, эхинококкэктомии [16, 18]. По литературным источникам, размеры кист колеблются от 5 до 20 см. В большинстве случаев (83%) кисты тонкостенные с однородным содержимым низкой

плотности. В остальных случаях описываются неровные контуры, толстые стенки, гетерогенность содержимого с повышенной плотностью [18, 30]. Многими исследователями отмечается длительное бессимптомное течение заболевания случайное их обнаружение при инструментальном исследовании. Выявлена зависимость клинических проявлений от увеличения размеров и количества образований, смещения и сдавления структур печени [3, 7].

В клинической практике проблема диагностики опухолей печени имеет большую актуальность. Трудности диагностики связаны с отсутствием специфических симптомов заболевания не только на начальных но, нередко, и на поздних стадиях процесса [7, 15, 33, 42].

В настоящее время, благодаря внедрению в практику более совершенной диагностической аппаратуры и достаточно широкому применению различных контрастных препаратов при исследованиях брюшной полости с помощью *ультразвукового исследования (УЗИ)*, *рентгеновской компьютерной (РКТ)* и *магнитно-резонансной томографии (МРТ)* значительно повысились возможности точной диагностики опухолей и опухолеподобных образований печени [15, 21, 32, 42].

По данным мировой литературы, чувствительность и специфичность различных методов диагностики новообразований печени в целом достигает 88-97% [16, 28, 34, 39].

В последнее десятилетие дальнейшее развитие получили современные УЗИ технологии, широкое применение нашли новые модификации и методы лучевой и других видов диагностики: *многослойная спиральная компьютерная томография (МСКТ)*, *однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)*, *позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)*, многофазовая МСКТ ангиография, МСКТ-артериопортография, *динамическая контрастная МРТ (ДКМРТ)*, МРТ-холангиопортография, МРТ-венопортография, МРТ-спектроскопия [15, 18, 29, 32, 43].

Тем не менее, результаты точной диагностики не соответствуют темпам развития инструментальной визуализации [36, 39]. Несмотря на определенный успех в изучении клинических и морфологических проявлений первичного рака печени и ее метастатических поражений, дифференциальная диагностика их нередко затруднена [14, 27, 33]. Многие авторы отмечают также неразрешенную проблему сложности в проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, в частности ГЦА и ГЦР, особенно при размерах очагового уплотнения менее 1 см [1, 17, 34, 40]. Не полностью решены проблемы дифференциальной диагностики регенераторных, диспластических узлов и ГЦР у пациентов с сопутствующим циррозом печени, на фоне диффузного или отграниченного жирового гепатоза [11, 31].

Трудности и сложности клинической диагностики опухолей печени обусловлены многообразием нозологических форм и отсутствием корреляционных связей между клиническими проявлениями и морфологическими изменениями [11, 22, 39]. Очаговые образования небольших размеров характеризуются бессимптомным течением и являются случайной находкой при использовании того или иного метода лучевой диагностики. По этой причине выявленные клинические признаки в большинстве случаев в качестве признаков поздней стадии заболевания, не могут влиять на выбор тактики радикального лечения [3, 35]. По данным ряда авторов, от уровня поражения желчных протоков зависит клиническая картина заболевания и методические подходы к решению диагностических задач. Клиническая картина ХЦР по сравнению с ГЦР характеризуется более частой гепатомегалией с билирубинемией и повышением уровня трансаминазы [18, 19].

УЗИ органов брюшной полости в настоящее время является скрининговым методом выявления опухолей и опухолеподобных процессов печени [6, 16, 28, 38]. Благодаря достаточно высокой информативности и доступности УЗИ выполняется на первом этапе диагностики при подозрении на новообразование печени [15, 18, 39]. Многие авторы справедливо полагают, что УЗИ позволяет не только выявить опухоль в печени, но и судить о ее размерах, топографии, операбельности процесса [18, 43]. Интраоперационное УЗИ информативно для диагностики внутривенных опухолей, поскольку во время операции другие методы исследования мало применимы [6, 14, 30, 36]. УЗИ в режиме «серой шкалы» позволяет выявить различные изменения в паренхиме. Однако в ряде случаев провести дифференциальную диагностику между диффузными заболеваниями не представляется возможным из-за схожести эхографических признаков. Эхография в В-режиме с доплерографией сосудистой системы печени с оценкой состояния гемодинамики позволяет уточнить характер патологического процесса [15, 28, 40].

Однако, несмотря на высокую специфичность (97%), чувствительность метода в выявлении опухолей печени остается достаточно низкой (60%), что позволяет отдельным авторам отдавать предпочтение динамическим методикам РКТ или МРТ [31, 33, 43]. Кроме того, по мнению отдельных исследователей, информативность диагностического заключения УЗИ, как субъективного метода исследования, зависит от опыта и квалификации врача УЗИ диагностики [2, 30, 39].

ГЦР. По данным ряда авторов, УЗИ является скрининговым исследованием в диагностике ГЦР [5, 18, 24, 35]. Ряд исследователей утверждает, что показатели чувствительности и специфичности зависят от размеров и локализации первичной опухоли печени [16, 43]. В некоторых работах сообщается, что выявление опухолевых узлов размером менее 1,0 см возможно лишь в 36,4% случаев. При размерах оча-

га более 1 см чувствительность метода составляет 65-80%, а специфичность >90%. В целом, корректная диагностика ГЦР размером более 2,0 см достигает 93,9% и в среднем составляет 78,5% [18, 33, 39].

Доплеровское картирование может способствовать выявлению тромбоза воротной системы [1, 16, 38].

Многие авторы констатируют успехи диагностики образований печени с внедрением методики внутривенного контрастирования при УЗИ. Это позволяет уверенно дифференцировать ранние формы ГЦР и незлокачественные узловые образования печени при циррозах, что повышает чувствительность метода до 90,2%, а специфичность – до 80,8% [38, 39, 43].

Другие исследователи выявление васкуляризации очага связывают преимущественно с дополнительным контрастированием. Так, точность УЗИ с использованием эхоконтрастных препаратов в выявлении ГЦР увеличивается до 86% [6, 28, 35].

Доказано, что при использовании эхоконтрастных препаратов второго поколения точность диагностики ГЦР у пациентов с циррозом достигает 89,3% при размерах опухоли менее 2 см и 100% – при размерах более 2 см, что сопоставимо с данными РКТ [30, 36]. Следует отметить, что в данных исследованиях оценивались возможности диагностики лишь солитарных узловых образований.

В ряде литературных источников подчеркивается роль УЗИ в выявлении образований «малых» размеров – менее 2-3 см, даже если уровень альфа-фетопротеина остается нормальным [16, 21, 40].

Несмотря на высокую специфичность (97%), чувствительность УЗИ в диагностике ГЦР печени остается достаточно низкой (60%), что позволяет высказываться отдельным авторам о его малой эффективности и неконкурентоспособности, отдавая предпочтение динамическим методикам РКТ и МРТ [21, 34, 43]. По другим данным, чувствительность УЗИ при данной форме рака невысока и составляет 47,9%, специфичность 85,5%. Ввиду этого возникает необходимость в определении онкомаркеров крови, выполнении спиральной РКТ и лапароскопии [15, 30, 32].

Гемангиома. При УЗИ небольшие (до 3,0 см) гемангиомы выглядят как однородные гиперэхогенные образования с четкими контурами. В ряде случаев эхогенность гемангиом может быть снижена, а контуры выглядеть размыто. В некоторых гемангиомах может отчетливо визуализироваться псевдокапсула в виде гипоехогенного ободка, что затрудняет их дифференциальную диагностику с метастазами [6, 22, 31, 38]. Перспективу улучшения диагностики многие исследователи проблемы связывают с применением внутривенного контрастирования специальными эхоконтрастными препаратами [22, 30, 41].

ФУГ. При нативном УЗИ в большинстве случаев ФУГ визуализируются с трудом, отображаясь в виде участка округлой формы с четкими контурами, изоэхогенной или незначительно гипо- или гиперэхогенной структуры [19, 28, 41]. По мнению некоторых авторов, в диагностике ФУГ контрастное УЗИ является более информативной в отличие от других методов диагностики. Появление эхоконтрастных препаратов второго поколения значительно расширило возможности метода. Это позволяет дифференцировать различные типы опухолей, учитывая их характер васкуляризации, имеющего важное значение в дифференциальной диагностике очаговых образований печени [19, 41]. Повышенная васкуляризация опухоли в сочетании с характерным рисунком «колеса со спицами» является патогномичным признаком ФУГ (71,4%). При этом частота обнаружения «питающей» артерии опухоли увеличивается до 98%. В то же время авторы акцентируют внимание на ключевом признаке в дифференциальной диагностике – сохранении усиления в портальную и паренхиматозную фазы, нехарактерном для ГЦР и аденом. Чувствительность и специфичность УЗИ с применением внутривенного контрастирования в диагностике ФУГ достигают 83 и 98% соответственно [16, 41].

ГЦА. При УЗИ ГЦА обычно выглядит как солитарное гетерогенное образование с четкими контурами различной степени эхогенности: 20-40% аденом представляются гипоехогенными, 30% – гиперэхогенными, что обусловлено наличием жировых включений в тканях опухоли [6]. По мнению ряда авторов, при использовании ЦДК в ряде случаев выявляются периферические пери- и интратуморальные сосуды [4, 15].

НКП. УЗИ является одним из самых доступных, неинвазивных и достоверных методов диагностики кист печени. Высокая информативность этого метода (93-95%) при непаразитарных кистах отмечается большинством авторов [4, 16, 29].

Многие исследователи считают, что минимальный размер визуализируемой кисты составляет 3–5 мм. По данным УЗИ определяется количество и локализация кист, а также, в зависимости от расположения жидкостного образования и капсулы печени, возможно проведение дифференциальной диагностики между подкапсульными и интрапаренхиматозными кистами [3, 16]. Во многих исследованиях последних лет отмечаются большие достижения и отсутствие сложности дифференциальной диагностики больших непаразитарных кист и паразитарного поражения. Так, применение комплексного УЗИ (в режиме цветного доплеровского картирования, импульсная доплерография) существенно облегчает диагностическую задачу [19, 21].

Перспективы успешной ультразвуковой диагностики заболеваний печени связываются с появлением ультразвуковых приборов нового поколения с возможностью работы в режимах второй гармоники эхосигнала, трехмерной реконструкции сосудов и внедрением в медицинскую практику внутривенно

вводимых контрастных препаратов, вызывающих усиление доплеровского сигнала от сосудистых структур [6, 30]. В ряде работ показано, что лапароскопическое УЗИ позволяет дифференцировать вторичные и первичные опухоли печени. Метод позволяет выявить и морфологически верифицировать поражения печени, не обнаруженные при стандартном УЗИ и РКТ [4, 16, 40].

РКТ занимает ведущее место в лучевой диагностике объемных образований и остаточных полостей печени [5, 11, 39]. По мнению некоторых исследователей, метод позволяет определить точную топографическую локализацию патологического очага, близость его к крупным сосудам, желчным путям, состояние тканей печени. Метод также информативен в плане выбора оптимальной тактики дальнейшего лечения с учетом данных топической диагностики [11, 14, 36]. По данным некоторых авторов, эффективность РКТ составляет 100%, чувствительность – 97-98. Метод позволяет выявить новообразования в печени диаметром 0,5-1,0 см в 90% наблюдений [2, 15, 35]. Установлено, что размер опухоли более 1 см не влияет на чувствительность метода. При РКТ с контрастированием чувствительность метода достигает 100% для очагов более 2 см, 93% – для образований размерами от 1 до 2 см и 60% при размере опухоли менее 1 см со специфичностью 96% [1, 32]. Многие исследователи аргументированно рекомендуют РКТ в проведении дифференциальной диагностики между первичным и метастатическим раком печени [1, 16, 28].

С другой стороны, изучение рентгенологической плотности новообразований показало недостаток метода. Так, доброкачественные и злокачественные опухоли мало отличаются между собой и визуализируются как низкоплотные очаги с симптомом внутреннего усиления [11, 21, 33]. По мнению ряда специалистов, комплексное применение РКТ и УЗИ повышает специфичность и чувствительность этих методов и в 92-98% наблюдений обеспечивает установление достоверного диагноза [4, 11, 32].

ГЦР. РКТ с внутривенным контрастированием, как известно, играет важную роль в диагностике ГЦР [1, 7, 34]. Чувствительность и специфичность РКТ в диагностике ГЦР составляют 55-65% и 72-77% соответственно [34, 39]. На чувствительность РКТ влияет только размер первичной опухоли, что позволяет с долей вероятности предположить злокачественный характер процесса [2, 39].

Большим преимуществом РКТ в определении операбельности процесса некоторые авторы считают возможность получения информации о взаимоотношениях опухоли с нижней полой веной и соседними органами [1, 11, 40].

По данным РКТ и результатам иммуногистохимических исследований установлено, что наиболее васкуляризованным (гиперваскулярным) является высокодифференцированный, а наименее васкуляризованным – низкодифференцированный ГЦР [2, 43]. Гемодинамическая функциональность в узлах умереннодифференцированной опухоли значительно выше по сравнению с высокодифференцированной. Низкодифференцированный вариант характеризуется снижением как общего числа сосудов, так и количества новообразованных сосудов, что лежит в основе перехода клеток на анаэробный путь функционирования [2, 33, 36]. Установлено, что в большинстве случаев ГЦР, как гиперваскулярная опухоль, лучше всего визуализируется в артериальную фазу исследования и характеризуется диффузным, гетерогенным «усилением». В венозную и отсроченную фазы происходит «вымывание» контрастного вещества из опухоли и контрастирование капсулы, что считается классическим отображением ГЦР. Сочетание указанных признаков при многофазовом РКТ исследовании позволяет многим исследователям уверенно диагностировать ГЦР даже без морфологической верификации [14, 34]. В ряде исследований показано, что важным фактором корректной диагностики ГЦР является и размер опухолевых образований [8, 31, 39]. Чувствительность в обнаружении ГЦР различных размеров у пациентов с циррозом при РКТ составляет 55-65%, не превышает 40% для узлов размерами менее 2 см, в то время как специфичность метода достигает 77-96% [21, 32].

В настоящее время возможности современных мультidetекторных компьютерных томографов позволяют значительно сократить время исследования. При сравнении целесообразности их сочетанного применения было определено, что в позднюю артериальную фазу в печени визуализируется гораздо больше очагов ГЦР, чем в раннюю [2, 18, 39]. В ряде работ констатировано, что РКТ с помощью метода внутривенного «усиления» позволяет отличать первичный рак печени от гемангиом, узлов-регенератов и метастазов внепеченочных опухолей [1, 21, 34].

Гемангиома. При РКТ гемангиомы выглядят как округлые образования пониженной плотности с четкими, ровными или волнистыми контурами [3, 22]. Многие авторы единодушны в мнении, что без внутривенного контрастирования дифференциальная диагностика с другими очаговыми новообразованиями печени практически невозможна [6, 28, 38]. Однако при внутривенном контрастировании можно обнаружить очень характерные для гемангиом признаки: 1) одномоментное «усиление» всего объема опухоли без последующего «вымывания» (характерно для гемангиом менее 1,5 см); 2) периферическое «глыбчатое усиление» с дальнейшим центропетальным контрастированием всего массива опухоли; 3) периферическое «глыбчатое усиление» с неполным центропетальным контрастированием, отсутствие контрастирования центрального рубца, характерно для крупных гемангиом размером более 5,0 см [15, 22, 32].

ФУГ. При РКТ в нативную фазу исследования ФУГ представляет собой достаточно гомогенное гипо- или изоденсное образование. В трети наблюдений в центральных отделах опухоли визуализируется отграниченный гиподенсный рубец [41, 43]. В ряде работ показано, что благодаря выраженному артериальному кровоснабжению ФУГ интенсивно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу исследования, становясь гиперденсной по сравнению с окружающей паренхимой. Контрастирование узла происходит равномерно, за исключением центрального рубца и фиброзных септ. В портальную фазу контрастирование опухоли уменьшается, и она становится практически изоденсной. В отсроченную фазу отмечается усиление центрального рубца. Редко в паренхиматозную или отсроченную фазу вокруг опухоли может определяться усиление в виде псевдокапсулы, являющееся отображением компрессии окружающей паренхимы и перипухолевых сосудов [28, 40, 41].

ГЦА. При РКТ в типичных случаях ГЦА визуализируется в виде четко очерченного узлового образования, обычно изоплотного в нативную фазу, быстро и однородно «усиливающегося» в артериальную фазу и также быстро «вымывающегося» до исходного состояния в венозную и отсроченную фазы исследования, напоминая, тем самым, ФУГ [16].

По данным литературы, никаких достоверных различий между плотностью ГЦА и ФУГ в нативную фазу не существует. Однако уже в артериальную фазу исследования выявляются статистически значимые различия между степенью контрастирования опухолей тканей. В венозную фазу различия между степенью повышения плотности в опухолях нивелируется [16, 33].

НКП. В некоторых работах сообщается, что РКТ позволяет отличить эхинококковые кисты от непаразитарных и поликистоза печени даже при отсутствии других дифференциально-диагностических признаков. Толщина стенки 2–3 мм и более, частичный или тотальный кальциноз капсулы являются специфическими признаками паразитарного поражения печени [3, 16]. Достоверно установлено, что при РКТ лучше, чем с помощью УЗИ, выявляются мелкие кисты, расположенные преимущественно по периферии печени [6, 40]. Согласно ряду ретроспективных исследований, комплексное применение КТ и УЗИ повышает специфичность и чувствительность этих методов и в 92-98% наблюдений обеспечивает постановку достоверного диагноза [4, 32].

Таким образом, комплексное обследование (в т.ч. УЗИ, МДКТ с внутривенным болюсным контрастированием) повышает эффективность и степень достоверности предположительного диагноза, максимально приближает его к окончательному.

По мнению многих исследователей, МРТ считается одним из лучших методов диагностики опухолей и опухолеподобных заболеваний печени, особенно на фоне хронических заболеваний печени [1, 39]. Является очевидными преимуществами метода отсутствие лучевой нагрузки, высокая тканевая контрастность изображений и возможность произвольного выбора плоскости сечения [2, 16, 28, 35]. Как и при РКТ, диагностика и дифференциальная диагностика новообразований печени при МРТ основана в первую очередь на оценке особенностей их васкуляризации и поэтому информативность существенно ниже без использования соответствующих контрастных средств [1, 31]. Согласно современным публикациям, наиболее распространенными в настоящий момент являются внеклеточные контрастирующие агенты, представляющие собой хелаты гадолиния и гепатобилиарный препарат *Gd-EOB-DTPA*. Чувствительность и специфичность МРТ с использованием экстрацеллюлярных контрастных препаратов составляют 70 и 98% соответственно [2, 11, 34].

ГЦР. В ряде исследований подчеркивается ценность МРТ в диагностике злокачественных новообразований печени, особенно на фоне цирроза печени. Установлено, что индекс контрастного усиления печени в гепатоспецифическую фазу хорошо коррелирует со стадией печеночного фиброза, что в свою очередь может способствовать более корректной оценке ее функционального состояния и влиять на выбор лечебной тактики больных ГЦР [4, 33, 43]. Кроме того, от точности МРТ-диагностики зависит изменение стратегии лечения низкодифференцированной ГЦР из-за более высокой частоты внутривенного и отдаленного метастазирования по сравнению с ее высоко- и умеренно дифференцированными формами [2, 35].

В ряде ретроспективных исследований убедительно показано, что чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ГЦР превосходит соответствующие показатели при РКТ и составляют 68-91% и 87-97,7% против 55-65% и 72-77% соответственно [16, 36]. В то же время, по данным других авторов, чувствительность МРТ составляет 95% в очагах более 2 см [3, 39].

Одной из важных и развивающихся методик в диагностике новообразований печени в настоящее время считается *диффузионно-взвешенная МРТ* (ДВ-МРТ). Однако значение и возможности ДВ-МРТ в диагностике ГЦР еще не определены [2, 34].

Как показали первые результаты, данные параметрических карт *изменяемого коэффициента диффузии* (ИКД-карт) при ДВ-МРТ не коррелируют со степенью злокачественности ГЦР, хотя и отмечается некоторое повышение интенсивности МР-сигнала на ДВ-изображениях по мере возрастания степени злокачественности. Следовательно, предсказывать уровень дифференцировки опухолей только по данным ДВ-МРТ на дооперационном этапе не представляется возможным [11, 34]. В то же время ряд авто-

ров [16, 26, 28, 38] утверждает, что истинный коэффициент диффузии значительно ниже в злокачественных образованиях, по сравнению доброкачественными (кистами и гемангиомами), что в свою очередь способствует более корректной дифференциальной диагностике новообразований печени. Исследователи пришли к выводу, что индекс контрастного усиления печени в гепатоспецифическую фазу хорошо коррелирует со стадией печеночного фиброза, в то время как ДВ-МРТ является менее надежной методикой оценки ее функциональных параметров [26, 29]. Установлено, что при метастатических опухолях печени ДВ-МРТ имеет не только высокую информативность при диагностике, но также рассматривается как метод оценки эффективности химиотерапии и выявления ранних признаков ответа на неё [1, 35].

Таким образом, в целом преимущество МРТ перед УЗТ, РКТ и ПЭТ в диагностике ГЦР у пациентов с хроническими заболеваниями печени представляется очевидным.

Гемангиома. Точность МРТ в диагностике гемангиом по данным литературы достигает 94-100% [4, 28, 38]. В некоторых работах сообщается, что при МРТ гемангиомы, как правило, однородно гипоинтенсивны в T1 и однородно гиперинтенсивны в T2 (но в меньшей степени, чем кисты). Так же, как и при РКТ, контуры их четкие, ровные или волнистые. Характер контрастирования гемангиом при использовании стандартных экстрацеллюлярных препаратов идентичен таковому при РКТ [21, 22, 31]. Однако в случае применения гепатотропных контрастирующих агентов интенсивность «усиления» гемангиом во время венозной фазы снижается и в гепатоспецифическую фазу остается ниже окружающей печеночной паренхимы. Другими словами, пролонгированное «усиление» гемангиом отсутствует. Эти факты могут затруднять распознавание некоторых гемангиом, гиперваскулярных метастазов и ГЦР, что авторы и рекомендуют учитывать в дифференциальной диагностике очаговых образований в печени [5, 22, 40]. Практика показывает, что при ДВ-МРТ гемангиомы обычно отображаются в виде гиперинтенсивных очагов, в то время как на ИКД-картах интенсивность их отображения может быть различной, по некоторым данным, от высоко- до низкоинтенсивной. Нужно подчеркнуть, что знание упомянутых особенностей их отображения при ДВ-МРТ может быть весьма полезным при распознавании характера мелких очаговых образований печени [29, 38].

ФУГ. Характер контрастирования ФУГ при МРТ не отличается от такового при РКТ [11, 41]. Установлено, что ФУГ при нативной МРТ чаще всего не дифференцируется от окружающей паренхимы. В T1 опухоль изо- или слегка гипоинтенсивна, в T2- изо- или слегка гиперинтенсивна. Обращает на себя внимание центральный рубец, который определяется при МРТ в 50–75% наблюдений, имеет пониженную интенсивность в T1 и повышенную в T2 [7, 41]. Однако в некоторых ФУГ могут встречаться несколько атипичных особенностей, значительно затрудняющих их распознавание. В частности, отдельные узлы с выраженной псевдокапсулой могут быть гиперинтенсивны в T2, иметь гипоинтенсивный в T2 центральный рубец и негетерогенно контрастироваться в артериальную фазу. В этих случаях возможно применение специальных гепатотропных контрастных препаратов, обладающих способностью аккумулироваться в деформированных гепатоцитах и аномально дренирующих желчных ходах опухоли, сохраняя длительное контрастирование ее тканей, свидетельствующее о гепатоцеллюлярной природе образования, повышая точность диагностики ФУГ до 97,1-100% [41, 43].

В современной литературе данные об использовании ПЭТ/КТ в диагностике ФУГ представлены лишь единичными наблюдениями, демонстрирующими небольшое усиление метаболизма глюкозы в некоторых узловых образованиях [17, 41].

ГЦА. МРТ является важным диагностическим инструментом в дифференциальной диагностике ГЦА [15, 28]. Согласно современным публикациям, при нативном исследовании в T1 интенсивность МР-сигнала ГЦА варьируема (гипо-, изо- или гиперинтенсивна), в T2 в 47-74% случаев опухоль выглядит несколько гиперинтенсивной. Структура опухоли может быть гомогенной или гетерогенной в зависимости от наличия геморрагических и/или некротических участков [14, 40]. При внутривенном контрастировании наблюдается интенсивное «усиление» опухоли в артериальную фазу, которое сохраняется в венозную и отсроченную фазы (чувствительность – 85%, специфичность – 87%) [27].

В последние годы для уточненной диагностики ГЦА применяют гепатоспецифические МР-контрастные препараты (типа *Gd-EOB-DTPA*), использование которых позволяет различать очаговые образования гепатоцеллюлярной и негепатоцеллюлярной природы. Ключевой дифференциально-диагностический признак – отсутствие накопления контрастного препарата в очагах, не содержащих нормально функционирующие гепатоциты. Отмечается гипоинтенсивность в гепатоспецифическую фазу, значительно увеличивая чувствительность (91,6%) и специфичность (100%) метода в диагностике ГЦА [28, 33].

Фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия (ФМРС). В последние годы продемонстрировано, что ФМРС позволяет неинвазивно получить ценную дополнительную диагностическую информацию о биохимических процессах, происходящих в печени на клеточном уровне [5, 28].

По мнению исследователей проблемы, методика наиболее полезна в диагностике состояний, когда морфологические изменения только начинают формироваться и при традиционной МРТ еще не определяются. Ряд технических ограничений снижают эффективность спектроскопии в диагностике очаговых

образований печени, однако при диффузном поражении органа достоинства ее становятся очевидны [4, 11]. В ряде исследований аргументированно показано, что количественный анализ существенно снижает уровень субъективности при принятии решения о характере патологических изменений в печени. Дополнив результатами спектроскопии данные традиционной МРТ, можно перейти от оценки лишь морфологических изменений к комплексному анализу состояния органа, что выводит МР-исследование на качественно новый уровень [5, 34].

Магниторезонансная холангиопанкреатикография (МРХПГ). По мнению ряда авторов, внедрение МРХПГ расширило возможности неинвазивной диагностики ХЦР в виду превосходного отображения паренхиматозных изменений в печени, так же как и визуализации сосудистых структур, желчного дерева, причин его окклюзии [1, 23].

Исследователи пришли к заключению, что точность МРХПГ в оценке уровня и морфологии обструкции желчного протока сопоставима с прямой холангиографией в виде *эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографией* (ЭРХПГ) или чрескожно-чреспеченочной холангиографией (ЧЧХ). Чувствительность и специфичность МРХПГ при выявлении стриктур составляет 93,3 и 98,5% соответственно [35].

Делается важный вывод о том, что использование МРХПГ с современными парамагнетиками сопоставимо с КТ-холангиографией, объединенной с КТ-ангиографией. Учитывая атравматичность МРХПГ, отсутствие лучевой нагрузки, данное исследование в перспективе может заменить КТ и ангиографию на этапе дооперационного обследования больных со злокачественными опухолями билиарного тракта [23, 36].

Известно, что ангиография сосудов печени – инвазивный, но информативный рентгенологический метод, позволяющий судить о характере, распространенности и операбельности процесса. Ангиографию применяют для диагностики очаговых поражений печени, опухолей, паразитарных заболеваний, пороков развития и собственной сосудистой патологии печени [3, 15].

Информативность ангиографии печени в диагностике опухолей печени возросла особенно в связи с внедрением селективной ангиографии висцеральных ветвей брюшной аорты. Среди ангиографических методов наиболее распространены целиако- и мезентерикография [21, 38]. Чувствительность метода составляет 82-93%, специфичность – 73 %, диагностическая точность – 89% [4]. Бесспорным достоинством метода является возможность решения вопроса о взаимоотношениях опухоли с вне- и внутривисцеральными сосудами и соотношении опухоли с элементами ворот печени и нижней полой веной [28, 33]. Ряд исследователей показанием к ангиографии считает недостаточно убедительные данные других методов исследования и неразрешимое подозрение на вовлечение в патологический процесс элементов ворот органа. Значимым показанием к назначению ангиографии является решение вопроса об оперативном лечении [2, 19]. В рамках проведенных исследований показано характерное для злокачественных опухолей деструктивное действие опухоли на стенки сосудов. На ангиограммах это выглядит как сдавление, узурация и ампутация артерий. Два главных ангиографических признака рака печени: отображение опухолевых сосудов и застой крови в опухоли. На ангиограммах отмечаются мешотчатые расширения и нервные контуры тени опухоли, наблюдаются скопления контрастного вещества – кровяные озера [2, 26].

Рядом авторов установлены характерные ангиографические признаки первичного рака печени [26]:

- наличие зон с уровнем васкуляризации, отличным от нормального для паренхимы печени: аваскуляризация, гиповаскуляризация или гипертаскуляризация, в зависимости от формы;
- деформация и смещение внутривисцеральных артерий, огибающих по периферии зоны извращенной васкуляризации или расположенных в непосредственной близости от них;
- нечеткость контуров и неравномерность калибра мелких сосудов, наличие множества анастомозов;
- при локализации объемного процесса в области ворот печени – оттеснение магистральных сосудов, а в запущенных случаях – их сдавление и прорастание.

Авторами констатируются характерные для ГЦР признаки в зоне опухоли – участки гипертаскуляризации в виде кровяных озер, ампутация мелких ветвей сосудов со стороны опухоли [33, 38]. При ХЦР также изменяется сосудистая архитектура в зоне опухоли, однако отмечается гиповаскуляризация [39].

По данным других исследователей, при вторичных опухолях печени наиболее информативным исследованием является портогепатография через пупочную вену. При метастатических опухолях в зоне метастазов имеет место гиповаскуляризация. В целом, при первичном раке печени типичное ангиографическое изображение получено у 70,9% больных, а среди пациентов с вторичными опухолями – у 73,9% исследованных [15, 35].

Существует опасение снижения в перспективе числа выполненных ангиографических исследований. Обосновано это тем, что ангиография является дорогостоящим методом обследования, требует аппаратного обеспечения, технологии проведения и, как инвазивный метод, требует госпитализации пациентов, и имеет ряд других противопоказаний [3].

Таким образом, ангиография, несмотря на широкое применение современных неинвазивных методов исследования, как УЗИ, РКТ, МРТ, по-прежнему остается важным методом исследования, особенно при гиперваскулярных образованиях. Ангиография помогает дифференцировать рак печени от других ее очаговых образований и уточнить размеры опухоли и ее топографию [18, 22].

Согласно современным публикациям, применение *ультразвуковой ангиографии* позволяет выявлять, оценивать и выделять типы васкуляризации образований печени по аналогии с динамической контрастной МРТ и рентгеновской ангиографией. УЗИ печени с доплерографией используют для уточнения степени васкуляризации опухоли с целью диагностики и уточнения степени распространенности процесса, а также уточнения фоновых заболеваний печени [6, 12, 18].

Цифровая КТ в фазу максимального контрастного усиления (КТ-ангиография) позволяет быстро получать изображения ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии с высоким разрешением. Этот метод позволяет быстро и надежно выявлять анатомические варианты артериальных сосудов, что делает хирургическое лечение больных с заболеваниями печени более безопасным [12, 15].

Как перспективный метод, ряд авторов предлагает с помощью МРТ перфузии с артериальной спин маркировкой неинвазивно регистрировать острые изменения сосудистой системы печени и, в частности, в зоне опухоли [39].

По многочисленным данным литературы, радионуклидная диагностика была одним из ведущих методов исследования печени до начала применения УЗТ, РКТ и МРТ. Со временем традиционная гамма-сцинтиграфия печени с мечеными коллоидами уступила свои позиции анатомо-топографическим методам в связи со своей низкой чувствительностью (возможность выявления очагов размером более 2,0 см) и низкой специфичностью [9, 17, 23].

Весьма важным направлением радионуклидной диагностики является разработка и внедрение новых технологий с использованием туморотропных радиофармпрепаратов, позволяющих визуализировать специфические опухолевые очаги в организме больного, в том числе метастазы злокачественных опухолей в печень [9]. По данным ряда проведенных исследований, в настоящее время радиоизотопная сцинтиграфия печени и динамическое исследование билиарной системы (протоков) позволяет выявить новообразования вплоть до внутрипротоковых узлов от 2-3 мм [19, 38].

Введение в клиническую практику *компьютерной гепатобилисцинтиграфии* явилось прорывом в функциональной диагностике желчевыводящей системы. Значительное преимущество метода – возможность непрерывной регистрации пассажа желчи, меченной изотопом, в течение всего исследования при незначительной лучевой нагрузке на пациента. Радиоизотопное исследование поглотительно-выделительной функции печени с Тс-99-броммезидой используют для определения функционального состояния печени до оперативного лечения метастазов колоректального рака в печень [17, 36].

Известно, что ПЭТ (синоним – *двухфотонная эмиссионная томография*) – радионуклидный томографический метод исследования, основанный на измерении концентрации радиоизотопа в тканях, на детекции и дифференциации биохимических и метаболических процессов в нормальных и патологически измененных участках органа [9]. Установлено, что технология ПЭТ позволяет в трехмерном пространстве изучать распределение специфических радиоиндикаторов, характеризующих биологическую природу очаговых поражений печени, что открывает большие перспективы в их диагностике опухолей печени [9, 19]. С помощью ПЭТ возможно получение информации о метаболизме опухолевых клеток, дифференциации рака печени (первичных и метастатических опухолей), изменений печени доброкачественной природы. По мнению ряда авторов, ПЭТ является эффективным методом ранней диагностики новообразований печени, функционального состояния органа, оценки эффективности проводимой терапии в динамике [2, 9, 17]. Возможности ПЭТ в диагностике ГЦР еще недостаточно изучены. По данным литературы, чувствительность метода в зависимости от применения различных радиофармпрепаратов составляет от 47 до 87%. При этом выраженный захват глюкозы происходит именно в высокодифференцированных ГЦР, в то время как визуализация ее низкодифференцированных форм крайне затруднена или невозможна [9, 17]. В ряде исследований показано, что фтор-18 обладает оптимальными характеристиками для использования в ПЭТ: наибольшим периодом полураспада и наименьшей энергией излучения. Относительно небольшой период полураспада фтора-18 позволяет получать ПЭТ-изображения высокой контрастности при низкой дозовой нагрузке на пациентов. ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) как метод молекулярной визуализации используется в диагностике метастазов в печень у больных раком прямой и толстой кишки, раком молочной железы, меланомой, *GIST* и злокачественными карциноидами [9, 17]. По возможности определения активности опухолевой ткани ПЭТ с ^{18}F -ФДГ рекомендуется использовать для оценки эффективности химиотерапевтического и интервенционного (радиочастотная термоабляция, химиоэмболизация) лечения метастазов в печень у онкологических больных [17, 40]. В силу вышеприведенных достоинств ряд авторов рекомендует включить ПЭТ с ^{18}F -ФДГ как метод «метаболической биопсии» в алгоритм комплексной диагностики метастатического поражения печени.

Значение ПЭТ/КТ в диагностике ГЦА еще предстоит изучить, однако в ряде публикаций встречаются неоднократные упоминания о ложно-положительных результатах исследований с использованием 18F-ФДГ [17].

В клинической практике в диагностике образований печени в последнее время нашло применение *однофотонная эмиссионная компьютерная томография* (ОФЭКТ).

По мнению исследователей проблемы, использование ОФЭКТ печени с мечеными эритроцитами (МЭ) позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли печени, определять вид гемангиомы печени (капиллярная, венозная, кавернозная или смешанная) и оценивать васкуляризацию опухолевых поражений печени [21, 29]. Многие авторы отмечают зависимость чувствительности ОФЭКТ печени с МЭ от размеров и локализации очагов в печени: метод позволяет визуализировать гемангиомы, расположенные вблизи капсулы печени размером от 1,5 см и более, в толще паренхимы органа – от 2,5 см и более. Эффективность метода при дифференциальной диагностики гемангиом от всех остальных опухолевых поражений печени составляет: чувствительность – 77,9%, специфичность – 97,8%, отрицательная предсказательная ценность – 68,5%, положительная предсказательная ценность – 98,7% [29, 38].

Исследователи пришли к выводу, что при комплексном обследовании больных с опухолевыми поражениями печени ОФЭКТ с МЭ как технология, обладающая высокой предсказательной ценностью положительного результата, является методом «функциональной» биопсии при дифференциальной диагностике гемангиом и других опухолевых поражений печени [29].

Известно, что ни один из современных диагностических методов – УЗИ, МРТ, РКТ, радионуклидные методы не позволяют с полной уверенностью определить характер патологического процесса в печени, а лишь уточняет его местоположение, возможно метаболические процессы в образовании [4]. В связи этим основной принцип онкологической верификации предполагает проведение пункционных технологий с получением материала не только для цитологического и гистологического, но и иммуногистохимического исследования [7, 13, 18].

По мнению ряда авторов, чувствительность пункционной биопсии составляет 80%, специфичность и прогнозирующая ценность – 90 и 100%. Осложнения, связанные с биопсией печени, варьируют в пределах 0,006-0,3% [8, 37].

В ряде публикаций диагностические пункции по методу забора материала для морфологического исследования подразделяют на *тонкоигольные аспирационные биопсии* (ТАБ), когда тканевая структура биоптата не сохраняется и микрогистологические – методом полуавтоматической или автоматической *трепан-биопсии* (ТРБ), когда в большинстве случаев удается сохранить структуру биоптата [8, 18, 24].

Согласно некоторым публикациям, с целью забора материала для морфологической верификации опухолей печени в большинстве (78-85%) случаев выполняется чрескожная чреспеченочная прицельная биопсия опухолей печени под УЗ-навигацией [8, 13]. Другая часть пункционных биопсий выполняется лапароскопическим путем после эндоскопической оценки состояния печени и брюшной полости [4, 24].

По данным ряда авторов, комплексная ТАБ в сочетании с забором материала методом *tru-cut* является достаточно простым малотравматичным методом для верификации диагноза очагового поражения при опухолевой и неопухолевой патологии печени [18, 19, 40].

В клинической практике для получения микрогистологического материала используются различные модификации полуавтоматических инструментов фирмы *Magnum/Bard*, позволяющий производить забор материала методом трепан-биопсии под контролем УЗ-сканера [24]. Ряд исследователей рекомендуют выбирать иглы для биопсии с учетом личного опыта врача и поставленной задачи. В повседневной практике удобными в применении считаются иглы Менгини и иглы типа *tru-cut*. Аспирационную биопсию рекомендуется проводить в основном иглами *Chiba* или *Cook* сечением 22 G длиной от 12-25 см, забор материала – 20 г шприцем. Иглы 18-16 G рекомендуют использовать при предполагаемом густом содержимом кистозного образования или паразитарного очага [18, 24].

Многие авторы при проведении пункционных технологий на печени придают основную роль придают УЗИ в качестве метода контроля. УЗИ позволяет обеспечить полную визуализацию и контролировать положение иглы по ее изображению на экране УЗ-аппарата в режиме реального времени по направляющему каналу адаптера, реже методом *free hand* [4, 24].

Известно, что при расположении очаговых образований печени в поддиафрагмальных зонах, когда при трансабдоминальном сканировании расстояние до проксимальной поверхности очагового образования составляет более 6 см, а до дистальной – более 8 см, часть пункционной иглы может оказаться вне плоскости сканирования в связи с ее отклонением. Некоторые исследователи для лучшей визуализации рекомендуют позицию датчика выбирать таким образом, чтобы направление ультразвукового импульса составляло по отношению к пункционной игле угол, приближающийся к 90° [18, 24].

Согласно современным публикациям, трехмерная визуализация позволяет уточнить топографо-анатомические взаимоотношения новообразований с крупными сосудами печени, желчными протоками (при их расширении), капсулой органа, а также выбрать безопасную пункционную траекторию, выбрать

зону, при пункции которой наиболее высока вероятность получения информативного цитологического материала [24].

Показания и выбор метода пункционной технологии при диагностике различных образований в литературе остается дискуссионным [24, 37].

По данным большинства исследователей, пункционная биопсия очаговых изменений печени показаны в случаях, если их картина не соответствует достоверным признакам неосложненных кист печени, кавернозным гемангиомам или типичным метастазам при установленной первичной локализации опухоли по данным инструментального исследования [13, 18].

Пункционная биопсия рекомендуется при атипичных проявлениях ГЦР, в частности, при ее гипоплазии и изоваскулярных вариантах РКТ. Для первичных и вторичных опухолей печени наиболее предпочтительными для биопсии зонами являются однородные участки, объем которых позволяет осуществить многозональную аспирацию [14, 24]. Применение ТАБ для диагностики гемангиом в настоящее время многие авторы считают нерациональным [8, 21]. По мнению ряда авторов, при ТАБ очаговых образований печени с жидкостным компонентом пункционная игла должна быть позиционирована в наиболее протяженные участки утолщения их стенки или наиболее протяженные участки внутрисосудистого солидного компонента. Авторы рекомендуют пункцию кист печени производить только экстраплеврально [18, 37].

По данным ряда исследований, показания к пункции при кистозных образованиях зависят от размеров и локализации. При размерах до 30 мм, отсутствии клинической симптоматики и достоверно установленном при комплексном обследовании диагнозе пациенты подлежат динамическому наблюдению. При множественных непаразитарных кистах в диаметре более 30 мм и солитарных кистах более 50 мм в диаметре показано выполнение ТАБ. В дальнейшем авторы убедительно рекомендуют проводить систематический УЗ-контроль за областью возможного формирования остаточной полости или жидкостных скоплений [18]. Показано, что у некоторых пациентов опухоль печени выявляется при выполнении МРТ и/или РКТ, а УЗ-визуализация неинформативна. В этих случаях ряд авторов рекомендует проведение пункции образований печени под контролем РКТ и/или МРТ, что требует соответствующего инструментального обеспечения и технологии выполнения пункции [13, 14]. По данным различных авторов, ошибки при пункционной биопсии составляют 8-12% [8, 13].

Широкое распространение в диагностике патологии печени получила лапароскопия, как достаточно надежный и минимально инвазивный метод инструментальной диагностики опухолевого поражения печени [4, 40].

В ряде публикаций показано, что диагностическая лапароскопия выполняется для оценки распространения процесса по брюшной полости, вовлечения в опухолевый процесс соседних органов и структур и при необходимости для прицельной биопсией печени с целью морфологической верификации диагноза [4, 14].

Показаниями к лапароскопии некоторые авторы считают [4]:

- уточнение характера патологии печени, не уточненного другими методами исследования;
- оценка печени и взятие биоптата для морфологического исследования и верификации диагноза при наличии опухоли печени;
- холестатическая желтуха неясной этиологии;
- асцит с невыясненной причиной.

Некоторые исследователи подчеркивают актуальность при необходимости получения достаточного количества материала для иммуногистохимического исследования опухоли печени, особенно в ситуациях, когда в дальнейшем не предполагается проведение оперативного лечения [8, 14].

Ведущая роль в диагностике и верификации опухолей печени принадлежит морфологическим методам (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое исследования) [13, 14, 37].

Цитологическое исследование. По мнению ряда авторов, материал для цитологического исследования удается получить путем проведения ТАБ под контролем УЗИ или РКТ/МРТ в основном чрескожно-чреспеченочным путем [14, 18]. По данным некоторых ретроспективных исследований, чувствительность, точность и специфичность ТАБ под УЗИ контролем в диагностике метастатического поражения печени составляет 85,3, 87,7 и 98,5% соответственно. Осложнения в виде болевого синдрома и кровотечений отмечены в 6% случаев [24]. По данным проведенных морфологических исследований, цитограмма ГЦР характеризуется атипичными эпителиальными клетками, расположенными преимущественно разрозненно, иногда в виде тяжей или групп, реже розеток и единичных железистоподобных структур [7, 35].

В то же время, при ХЦР атипичные эпителиальные клетки представлены в основном в виде железистоподобных структур, реже группами. Клетки средних размеров, преимущественно призматической формы, ядра их крупные, занимают большую часть клетки, округлые или слегка овальные, часто расположены эксцентрично [8, 19].

Исследователи пришли к выводу, что точность цитологического метода в идентификации первичного очага при метастатическом раке печени составляет 38,9%. С точки зрения ряда авторов, цитологическая картина метастазов в печень аденокарциномы весьма сходна с цитограммой при первичном раке печени, что не позволяет провести объективную дифференциальную диагностику [14, 35].

Наибольший процент совпадений (88,9%) цитологического и гистологического заключения исследователями выявлен при метастатическом раке печени без первичного очага отмечен при верификации плоскоклеточного рака. У пациентов с метастазами рака без первичного очага ряд авторов считает оправданным и достаточным проведение только цитологической верификации метастазов только при плоскоклеточном раке. Во всех остальных случаях однозначно рекомендуют выполнять гистологическое исследование [8, 14].

В некоторых исследованиях отмечают возможные диагностические трудности в определении злокачественности клеток печени при развитии дистрофических и регенеративных процессов в паренхиме печени при циррозе [13, 37, 40].

Гистологическое исследование. В настоящее время проведение гистологического исследования при злокачественных новообразованиях печени считается обязательным, а при доброкачественных образованиях необязательным и решается в зависимости от конкретной диагностической ситуации [8, 37]. Некоторые авторы, с учетом оценки результативности гистологических биопсий печени, выполненных под УЗ-контролем, достаточными для эффективного анализа считают получение материала в 96-96,6% случаев. Осложнения в виде кровотечений, купированных консервативно, наблюдаются в 2,5-4,8% [18, 37, 41].

По данным ряда проведенных морфологических исследований, наибольшие трудности встречаются при первичном раке печени. Показано, что при снижении дифференцировки первичного рака печени уменьшается объемная плотность паренхиматозного компонента опухоли, возрастает численность опухолевых клеток в препаратах биоптатов и дистрофических изменений в них. В случае трабекулярного и цирротического вариантов ГЦР сохраняются структурные и цитологические критерии, позволяющие подтвердить их гистогенез. Наличие в клетках железистого и анаплазированного вариантов ГЦР липидов многие исследователи считают подтверждением их гистогенеза [1, 8, 13, 37].

Иммуногистохимическое исследование. Следует отметить, что проведение иммуногистохимического анализа достоверно более информативно, чем иммуноцитохимический анализ [10, 13]. По мнению некоторых исследователей, проведение иммуногистохимического исследования может стать дополнительным показателем первичного и метастатического опухолевого процесса в печени [1, 8]. В ряде работ продемонстрирована информативность иммуноморфологических методов, позволяющих конкретизировать морфологическую структуру метастазов в печень в 72,1% случаев, а у 33,1% пациентов точно определить локализацию первичного очага [2, 36].

По другим данным, установить или предположить достоверно первичный очаг с применением иммуноморфологических методов удается в 33,1% случаев, тканевую принадлежность метастазов – в 39% [1, 36]. По мнению ряда авторов, в 23,5% проведение иммуноморфологического вида исследований не имеет достаточной диагностической ценности, а в 4,4% существует опасение направления диагностического поиска по ложному пути [13].

Установлено, что определение в ткани опухоли печени (первичного рака и метастазов) показателей интенсивности хемилюминесценции и коэффициента отношения интенсивности хемилюминесценции к активности каталазы является также дополнительным фактором в дифференциальной диагностике опухолевого процесса. При первичном раке печени по сравнению с метастазами в печень эти показатели достоверно ниже ($P < 0,05$) [8, 14].

По мнению ряда авторов, характерными для ГЦР считается положительная реакция с антителами к α -фетопротеину, раково-эмбриональному антигену, эпителиально-мембранному антигену, цитокератинам 8, 18 типов [8]. По другим данным, при ХЦР определяется положительная экспрессия с антителами к цитокератинам 7, 8, 19 типов, к эпителиально-мембранному антигену. Метастазы рака толстой кишки характеризуются положительной реакцией с цитокератинами 8, 18, 19, 20 типов, метастазы рака поджелудочной железы – с цитокератином 20 в опухолевых клетках [13].

Тем не менее, использование комбинации таких иммуногистохимических маркеров, как панцитокератин AE1/AE3, цитокератин 7 и моноклональный раковый эмбриональный антиген, не позволяет провести дифференциальную диагностику между ГЦР и ХЦР [8, 13].

В рамках проведенных исследований при метастатическом раке без первичного очага органоспецифичность иммуногистохимического метода составила 34,3%, тканеспецифичность – 39,3%. Неинформативные и ложные результаты получены в 26,4% наблюдений [14].

Серологическая диагностика. Опухоль-ассоциированные маркеры (ОМ) – вещества, концентрация которых в биологических жидкостях свидетельствует о развитии опухолевого процесса, о степени его распространенности и реакции на лечение [10, 20]. В клинической практике для определения уровня ОМ в сыворотке крови используют радиоиммунологический, иммуноферментный и хемилюминесцентный

методы [10, 25]. Большинство авторов повышенное содержание ОМ интерпретируют в пользу злокачественного процесса [10, 20]. По данным ряда исследований, наибольшее практическое значение в диагностике и дифференциальной диагностике опухолей печени имеют серологические ОМ: α -фетопротеин, раково-эмбриональный антиген, опухолевые антигены *CA 19-9* и *CA 125*, хорионический гонадотропин, простатический специфический антиген. Роль этих маркеров при метастатическом раке печени диагностически значима, если их уровень до лечения по поводу первичных опухолей был повышен [1, 25]. В клинической практике серологические ОМ широко используют для контроля течения заболевания и эффективности проводимой терапии опухолей, в том числе и печени [10, 25].

Альфа-1 фетопропротеин (АФП, AFP). Исследователи и клиницисты большое значение в диагностике ГЦР придают определению в крови *α -фетопропротеина (АФП)*. Известно, что АФП-белок, присутствующий в крови плода, обычно исчезает после родов. Его присутствие в крови взрослого человека может быть признаком наличия некоторых видов рака, включая рак печени [20, 25]. Чувствительность метода составляет 39-65%, специфичность – 76-94%. В целом положительная реакция на АФП наблюдается у 83,8% больных ГЦР. Повышение уровня АФП авторы в ряде случаев отмечают и при опухолях из зародышевых клеток яичников и яичек [25, 35].

Установлено, что в комплексе с другими онкомаркерами АФП может повышаться при метастазах опухолей в печень, бронхогенной карциноме, раке молочной железы, желудка, толстой кишки и поджелудочной железы. Следует отметить и факт ложноположительной реакции у некоторых больных вторичным раком печени, при болезни Боткина и в ряде случаев во второй половине беременности [10, 25].

Раково-эмбриональный антиген (РЭА, СЕА). Ряд исследователей констатирует высокий показатель РЭА у больных с метастазами колоректального рака в печени, в то время как при первичном раке показатели, как правило, остаются в пределах нормы [25]. Другие авторы обращают внимание на повышение показателей РЭА при новообразованиях пищеварительной системы, легких и молочной железы. Отмечается в ряде случаев и ложноположительные результаты при некоторых неопухолевых заболеваниях и у курильщиков [20].

CA 19-9. Установлено, что *CA 19-9* у взрослого человека синтезируется в печени, желудке, поджелудочной железе и кишечнике. В клинической практике основными показаниями к проведению исследования на данный онкомаркер является подозрение на рак поджелудочной железы, желудка, желчных путей, печени [25]. Повышение показателей онкомаркера *CA 19-9* более характерно для ХЦР печени. Ложноположительный результат может наблюдаться при колите, циррозе печени, гепатите, желчнокаменной болезни, холецистите [10]. С практической точки зрения, показанием к исследованию онкомаркера *CA 19-9* ряд авторов считает отрицательный результат онкомаркера РЭА при аргументированном подозрении на рак толстой кишки [20].

CA 242. Онкомаркер *CA242* – соединение белка с углеводом, выделяемое клетками пищеварительной системы. Особенностью данного онкомаркера многие авторы считают факт его появления только при злокачественном новообразовании, в противовес которому при доброкачественных новообразованиях показатели не меняются или происходит их незначительное увеличение [25].

Повышенный уровень онкомаркера *CA 242* регистрируется при злокачественном новообразовании поджелудочной железы, толстой кишки, желудка. По данным ряда исследований, чем выше показатель онкомаркера, тем выше стадия опухолевого процесса. Резкое повышение уровня онкомаркера более чем в десять раз свидетельствует о наличии метастазов опухоли [19, 20].

Антиген плоскоклеточного рака (SCCA). Известно, что онкомаркер *SCCA* – маркер плоскоклеточного рака, гликопротеин группы ингибиторов сывороточных протеаз [25]. Повышение уровня *SCCA* отдельные авторы отмечают при ряде заболеваний: плоскоклеточном раке головы и шеи, раке шейки матки, пищевода, легкого, вульвы, влагалища, доброкачественных заболеваниях кожи (псориаз, экзема, красный плоский лишай и др.), туберкулезе, хронической печеночной и/или почечной недостаточности и др. [20].

Дез-гамма карбоксипротромбин (DCP). В клинической практике используется в скрининговом исследовании. По данным литературных источников, чувствительность составляет 48-86%, специфичность – 81-98% [20].

Альфа-1 фукозидаза (AFU) повышается при колоректальном раке, раке яичников, диабете, панкреатите и гипотиреозе. По данным исследователей, чувствительность составляет 81%, специфичность – 70% [25].

Как следует из ряда литературных источников, в диагностике опухолей печени также используются другие серологические маркеры: *лецитин 3-фракция АФП (AFP-L3)*, *глипикан-3 (GPC3)*, *белок Golgi 73 (GP73)*, *фактор роста гепатоцита (HGF)*, *ростовой фактор beta 1 (TGF- β 1)*, *сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)* [10, 25].

Проведение *молекулярно-генетической диагностики* выявило для ГЦР характерную потерю и инактивацию супрессорного гена *P53*, частые дефекты были обнаружены в *4q, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p* хромосомах. Мутации *P53* авторы связывают с воздействием вируса гепатита *HBV* и афлатоксина *B* [27, 42].

Установлено, что *TGF*-альфа-гепатоцеллюлярный митоген, гиперэкспрессирован у больных ГЦР, возникшем в результате *HBV*-инфекции. Отмечается, что мутация *TGF*-бета приводит к изменению его роли, вместо супрессора он становится стимулятором пролиферации, то есть выполняет прямо противоположные действия. По данным авторов, такая ситуация наблюдается у 33% больных ГЦР [7, 27, 42].

Реже описываются мутации супрессорных генов *Rb* (ретинобластомы) и *PTEN1* в длинном плече 10-й хромосомы. Хотя при экспериментальном гепатокарциногенезе была найдена активация генов *KRAS*, *NRAS*, у больных ГЦР нарушений не обнаружено. Мутацию и многократное копирование участков *C-myc* гена, иногда обнаруживаемые у больных ГЦР, исследователи связывают с циррозом или регенерирующей печенью [27, 42].

По данным мутационного статуса *KRAS* ряд авторов считает возможным прогнозировать выживаемость и характер рецидивов у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу колоректальных метастазов печени [42].

С практической точки зрения, исследование мутаций генов *KRAS*, *NRAS* при колоректальном раке являются обязательными при назначении таргетной терапии [27].

Известно, что *лабораторные методы исследования* дают необходимую информацию при опухолевом поражении и паразитарных кистах печени [10].

Установлено, что лабораторные тесты свидетельствуют только о функционировании печени и не имеют специфических нарушений при опухолях печени. Нормальная функция печени может зависеть от многих условий, при наличии опухолевых поражений чаще отмечается нарушение ее функции [3, 10]. Щелочная фосфатаза, трансаминазы, лактатдегидрогеназа и др. являются дополнительными биохимическими маркерами метастатического поражения печени [1, 10].

При раке печени наблюдается гипопротейнемия, выраженная гипоальбуминемия и повышение γ -глобулиновой фракции. Известно, что при болезни Боткина содержание α -глобулина снижается, при опухолевом поражении печени – увеличивается. При вторичном (метастатическом) раке уровень γ -глобулинов увеличивается в значительной степени [10].

По данным некоторых исследователей, лабораторная диагностика позволяет выявить незначительное повышение активности трансаминаз, увеличения щелочной фосфатазы в плазме в 50%, снижение протромбинового индекса (ниже 75%) в 30% наблюдениях рака печени. Авторы также отмечают снижение уровня сахара крови при злокачественном новообразовании печени, но стойкую гипогликемию – только при запущенных формах болезни [3, 10, 19].

По мнению некоторых исследователей, только комплекс морфологических, иммуногистохимических и биохимических показателей позволяет дифференцировать первичный рак печени и её метастатическое поражение, осуществить индивидуализированный подход к выбору оперативного вмешательства при опухолях печени [8, 36].

Ряд исследователей оценивают точность комплексной диагностики по всем локализациям опухолевого и неопухолевого поражения печени в 88%, при специфичности 94,7%, чувствительности 79% [1, 18].

Оптимальная методика обследования должна включать РКТ/МРТ с контрастным усилением, УЗИ и пункционную биопсию печени. Одним из первых признаков, указывающих на продолженный рост опухоли, является наличие гипоехогенных зон с зернистой эхоструктурой, расположенных по периферии образования [19, 21, 35].

По данным ряда авторов, в настоящее время следует использовать следующий алгоритм диагностики [19]:

- Клиническое исследование.
- Лабораторная диагностика, исследование на α -фетопротеин.
- УЗИ.
- РКТ/МРТ и/или ПЭТ.
- Чрескожная чреспеченочная пункционная биопсия.
- Рентгеновская или КТ-ангиография.
- Лапароскопия и лапароскопическая пункционная биопсия.

Заключение. Таким образом, методы лучевой диагностики занимают важное место в диагностике опухолевого поражения печени.

Внедрение в практику новых высокотехнологичных инструментальных и лучевых методов диагностики, поиски более информативных онкомаркеров позволят диагностировать опухоль на ранних этапах.

УЗИ печени является скрининговым методом и позволяет отобрать больных для дальнейшего обследования и уточнения диагноза.

Современные технологии РКТ и МРТ с внутривенным контрастированием и мультифазным сканированием высокоинформативны в топической и дифференциальной диагностике злокачественных опухолей печени. Применение гепатоспецифического контрастного средства – гадоксетовой кислоты – расширяет возможности МРТ в выявлении и распознавании мелких (менее 1 см) метастазов в печени.

Дифференциальная лучевая диагностика очаговых поражений печени (с применением РКТ и МРТ) должна базироваться на комплексном исследовании морфологической структуры, характера васкуляризации патологических очагов с изучением их динамического и органоспецифического контрастирования.

Следует включить ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ как метод «метаболической» биопсии в алгоритм комплексной диагностики метастатического поражения печени. Значение ПЭТ/КТ в диагностике опухолевых образований предстоит уточнить.

При дифференциальной диагностике очаговых опухолевых поражений будет расти роль методов «функциональной» биопсии, как ОФЭКТ с МЭ, как технологии, обладающей высокой прогностической ценностью.

Ангиография и лапароскопия остаются важными методами инвазивного исследования опухолей печени. В перспективе будут шире использоваться возможности неинвазивной КТ-ангиографии.

Требуется уточнение места и роли пункционных технологий в диагностике и дифференциальной диагностике опухолей печени. На основании современных методов диагностики: МРТ/РКТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ и ОФЭКТ с МЭ, обладающих свойством «функциональной» биопсии, необходима разработка критериев аргументированного отказа от пункций в пользу наблюдения, малоинвазивного вмешательства или оперативного лечения по поводу очаговых опухолевых поражений печени.

Литература

1. Абдышев А.Ш., Багрянцев В.Н., Постановова О.Ю. Современный подход к диагностике и дифференциации первичного и метастатического рака печени // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 3 (45). С. 80–82.
2. Акберов Р.Ф., Зогот С.Р., Зыятдинов К.Ш. Гепатоцеллюлярный рак: эпидемиология, лучевая диагностика, современные методы лечения (обзор литературы) // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 330–335.
3. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 385 с.
4. Артемов А.В. Лучевые и эндоскопические исследования в дифференциальной диагностике заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: автореф. дис...канд. мед. наук. М., 2010. 29 с.
5. Багненко С.С. Фосфорная магнитно-резонансная спектроскопия печени (обзор литературы) // Анналы хирургической гепатологии. 2014. Т. 19, № 2. С. 111–116.
6. Борсуков А.В., Безалтынных А.А., Мамошин А.В. Сравнительные возможности трансабдоминального и лапароскопического ультразвука при заболеваниях печени, желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 1. С. 86–90.
7. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей: монография. 2-е изд. М.: МАКС Пресс, 2010. 380 с.
8. Гусарев С.А. Патологоанатомическая характеристика первичного и метастатического рака печени: дис...канд. мед. наук. М., 2006. 141 с.
9. Джужа Д.А. Диагностическая эффективность в онкологии позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой // Онкология. 2010. Т. 12, № 3. С. 296–303.
10. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. В 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 928 с.
11. Дуванов Д.А., Климашин Д.Ф. Мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых поражений печени // Бюллетень медицинской интернет-конференции. 2014. Т. 4, № 11. С. 1207.
12. Егоров В.И., Яшина Н.И., Федоров А.В. Артериальные целиако-мезентериальные аберрации: сравнение операционных данных и КТ-ангиографии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009, № 11. С. 4–8.
13. Ершов В.А. Морфологические критерии первичного рака печени // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2009. №3. С. 204–210.
14. Зинченко С.В. Современные подходы к диагностике и лечению больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага: дис...д-ра мед. наук. М., 2011. 222 с.
15. Зогот С.Р., Акберов Р.Ф. Оптимизация лучевых методов исследования в диагностике рака гепатобилио-панкреатодуоденальной зоны // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 426–430.
16. Зубарев А.В., Федорова Н.А. Является ли ультразвук конкурентом КТ/МРТ? // Вестник МЕДСИ. 2011. № 10. С. 22–27.
17. Зыков Е.М., Поздняков А.В., Костеников Н.А. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ/КТ в онкологии // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 1. С. 31.
18. Карпенко В.Н. Интервенционные вмешательства под контролем ультразвукового исследования в диагностике и лечении очаговых образований печени // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2009. Т. 1, № 9. С. 23–27.

19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков / Коллектив авторов. М.: Ассоциация онкологов России, 2014. 49 с.
20. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию // Лаборатория ЛПУ. 2016. № 8. С. 63–77.
21. Кыжыров Ж.Н., Баймаханов Б.Б., Сахипов М.М. Диагностика очаговых заболеваний печени // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 1. С. 395–400.
22. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Кармазановский Г.Г. Современные представления о диагностике гемангиом печени (обзор литературы и собственные наблюдения) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013. Т. 24, № 1(91). С. 3–10.
23. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В., Азимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) // Практическая медицина. 2008. Т. 9, №4. С. 229–236.
24. Равич Л.М. Пункционные технологии в диагностике и лечении злокачественных новообразований печени: дис...канд. мед. наук. М., 2006. 110 с.
25. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 4. С. 147–154.
26. Суконко О.Г. Гепатоцеллюлярный рак. Алгоритм диагностики и лечения злокачественных новообразований. Минск, 2012. С. 12–14.
27. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. Т. 17, № 2–3. С. 690–696.
28. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. Лучевая диагностика заболеваний печени. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 415 с.
29. Ширяев С.В. Эмиссионная томография в комплексной диагностике опухолевых поражений печени: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2009. 33 с.
30. Щукина О.Е. Ультразвуковая диагностика рака печени (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10, № 1. С. 103–107.
31. Agnello F., Ronot M., Valla D.C. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis // Radiology. 2012. Vol. 262, №2. P. 511–519.
32. Alyaa H.A., Entethar M.H. Diagnosis of liver tumor from CT images using digital image processing // Int. Journal of Scientific & Engineering Research. 2015. Vol. 6, №1. P. 685–689.
33. Bektas H., Schrem H., Kleine M. Primary liver tumors – presentation, diagnosis and surgical treatment. – InTech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. P. 102–144.
34. Bolog N., Andreisek G., Oancea I., Mangrau A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma // J. Gastrointest. Liver Dis. 2011. Vol. 20, №2. P. 181–189.
35. Christopher M.B., Sulaiman N., Xuejiao W. Management and outcome of colorectal cancer liver metastases in elderly patients: a population-based study // JAMA Oncol. 2015. Vol. 1, №8. P. 1111–1119.
36. Gomez D., Lobo D.N. Malignant liver tumors // Surgery (Oxford). 2011. Vol. 29, №12. P. 632–639.
37. Lefkowitz J.H. Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. Amsterdam: Publisher: Elsevier; 9 edition, 2015. 440 p.
38. Lv P., Lin X. Z., Li J. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method // Radiology. 2011. Vol. 259, №3. P. 720–729.
39. Murakami T., Imai Y., Okada M. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions // Oncology. 2011. Vol. 81, №1. P. 86–99.
40. Reeves H., Manas D.M., Lochaan R. Liver tumors – epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. InTech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. 184 p. DOI: 10.5772/56514.
41. Strobel D., Bernatik T., Blank W., Schuler A. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (< 20mm) and subcentimetric (< 10mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial // Ultraschall Med. 2011. №32(6). P. 593–597.
42. Vauthey J. N., Zimmiti G., Kopetz S. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases // Ann. Surg. 2013. Vol. 258. P. 619–626.
43. Ying L., Lin X., Xie Z.L. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis // Eur. Radiol. 2012. Vol. 22. P. 2798–2805.

References

1. Abdyshev ASH, Bagryantsev VN, Postanova OY. Sovremennyy podkhod k diagnostike i differentsiatsii pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni [Modern approach to diagnosis and differential-entiation of primary and metastatic liver cancer]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;3(45): 80–82. Russian.

2. Akberov RF, Zogot SR, Zyyatdinov KS. Gepatotsellyulyarnyy rak: epidemiologiya, luchevaya diagnostika, sovremennyye metody lecheniya (obzor literatury) [Hepatocellular carcinoma: epidemiology, radiation diagnosis, current treatments (review)]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013;3:330-5. Russian.
3. Al'perovich BI. Khirurgiya pecheni [liver Surgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian.
4. Artemov AV. Luchevye i endoskopicheskie issledovaniya v differentsial'noy diagnostike zabolevaniy organov gepatopankreatoduodenal'noy zony [Ray and endoscopic examinations in the differential diagnosis of diseases of the hepatopancreatoduodenal zone] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2010. Russian.
5. Bagnenko SS. Fosornaya magnitno-rezonansnaya spektroskopiya pecheni (obzor literatury) [Phosphorous magnetic resonance spectroscopy of the liver (review)]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2014;19(2):111-6. Russian.
6. Borsukov AV, Bezal'tynnykh AA, Mamoshin AV. Sravnitel'nye vozmozhnosti transabdomi-nal'nogo i laparoskopicheskogo ul'trazvuka pri zabolevaniyakh pecheni, zhelchnykh protokov, zhelchnogo puzyrya, podzheludochnoy zhelezy [Comparable opportunities and laparoscopic transabdominal ultrasound for liver, bile ducts, gallbladder, pancreas]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(1):86-90. Russian.
7. Garin AM, Bazin IS. Desyat' naibolee rasprostranennykh zlokachestvennykh opukholey: monografiya [The ten most common cancers: a monograph]. 2-e izd. Moscow: MAKS Press; 2010. Russian.
8. Gusarev SA. Patologoanatomicheskaya kharakteristika pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni [Pathologic characteristics of primary and metastatic liver cancer] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2006. Russian.
9. Dzhuzha DA. Diagnosticheskaya effektivnost' v onkologii pozitronnoy emissionnoy tomografii s 18f-fluordeoksiglyukozoy [Diagnostic efficiency in oncology positron emission tomography with 18f-fluorodeoxyglucose]. Onkologiya. 2010;12(3):296-303. Russian.
10. Dolgov VV, Men'shikov VV. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: Natsional'noe rukovodstvo [Clinical Laboratory: National leadership]. V 2-kh tomakh. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian.
11. Duvanov DA, Klimashin DF. Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ochagovykh porazheniy pecheni [Multislice computed tomography, and magnetic resonance imaging in the diagnosis of focal liver lesions]. Byulleten' meditsinskoy internet-konferentsii. 2014;4(11):1207. Russian.
12. Egorov VI, Yashina NI, Fedorov AV. Arterial'nye tseliako-mezenterial'nye aberratsii: sravnenie operatsionnykh dannykh i KT-angiografii [Arterial tselyako-mesenteric aberration: a comparison of operational data and CT angiography]. Khirurgiya. Zhurnal im. Pirogova NI. 2009;11:4-8. Russian.
13. Ershov VA. Morfologicheskie kriterii pervichnogo raka pecheni [Morphological criteria of primary liver cancer]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina. 2009;3:204-10. Russian.
14. Zinchenko SV. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu bol'nykh s metastazami zlokachestvennykh opukholey bez vyyavlennogo pervichnogo ochaga [Current approaches to diagnosis and treatment of patients with metastatic malignant tumors without the identified primary tumor] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
15. Zogot SR, Akberov RF. Optimizatsiya luchevykh metodov issledovaniya v diagnostike raka gepatobiliopankreatoduodenal'noy zony [Optimization of radiation techniques in the diagnosis of cancer hepatobiliopancreatoduodenal zone]. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013;3:426-30. Russian.
16. Zubarev AV, Fedorova NA. Yavlyaetsya li ul'trazvuk konkurentom KT/MRT? [Is ultrasound competitor CT / MRI?] Vestnik MEDSI. 2011;10:22-7. Russian.
17. Zykov EM, Pozdnyakov AV, Kostenikov NA. Ratsional'noe ispol'zovanie PET i PET/KT v onkologii [Rational use of DRINKS and DRINKS / CT in Oncology]. Prakticheskaya onkologiya. 2014;15(1):31. Russian.
18. Karpenko VN. Interventsionnye vmeshatel'stva pod kontrolem ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike i lechenii ochagovykh obrazovaniy pecheni [Interventional procedures under the control of ultrasound in the diagnosis and treatment of focal liver formations]. Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii. 2009;1(9):23-7. Russian.
19. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom pecheni i vnepechenochnykh zhelchnykh protokov [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with liver cancer and bile duct]. Kollektiv avtorov. Moscow: Assotsiatsiya onkologov Rossii; 2014. Russian.
20. Kushlinskiy NE, Lyubimova NV. Opukholevye markery. Obshchaya kharakteristika, klinicheskoe znachenie i rekomendatsii po ispol'zovaniyu [Tumor markers. General characteristics, clinical significance, and recommendations for use]. Laboratoriya LPU. 2016;8:63-77. Russian.
21. Kyzhyrov ZN, Baymakhanov BB, Sakhipov MM. Diagnostika ochagovykh zabolevaniy pecheni [Diagnosis of hepatic focal diseases]. Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta. 2016;1:395-400. Russian.
22. Luk'yanchenko AB, Medvedeva BM, Karmazanovskiy GG. Sovremennyye predstavleniya o diagnostike gemangiom pecheni (obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya) [Modern views on the diagnosis of

hepatic hemangiomas (literature review and own observations)]. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2013;24(1):3-10. Russian.

23. Maystrenko NA, Sheyko SB, Alent'ev AV, Azimov FK. Kholangiotsellyulyarnyy rak (osobennosti diagnostiki i lecheniya) [Cholangiocellular cancer (particularly the diagnosis and treatment)]. Prakticheskaya meditsina. 2008;9(4):229-36. Russian.

24. Ravich LM. Punktсионnye tekhnologii v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh novoobrazovaniy pecheni [Puncture technology in the diagnosis and treatment of malignant liver tumors] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2006. Russian.

25. Sergeeva NS, Marshutina NV. Obshchie predstavleniya o serologicheskikh biomarkerakh i ikh meste v onkologii [General concepts of serological biomarkers and their place in oncology]. Prakticheskaya onkologiya. 2011;12(4):147-54. Russian.

26. Sukonko OG. Gepatotsellyulyarnyy rak. Algoritm diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Hepatocellular cancer. Algorithm for the diagnosis and treatment of malignancies] Minsk; 2012. Russian.

27. Toropova NE, Zakamova EV, Teterina YY. Molekulyarno-geneticheskie issledovaniya v praktike onkologicheskoy kliniki [Molecular genetic studies in the practice of oncology clinic]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2015;17(2-3):690-6. Russian.

28. Trufanov GE, Bagnenko SS, Rud' SD. Luchevaya diagnostika zabolevaniy pecheni [Radiological diagnosis of liver diseases]. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2011. Russian.

29. Shiryaev SV. Emissionnaya tomografiya v kompleksnoy diagnostike opukholevykh porazheniy pecheni [Emission tomography in the diagnosis of complex liver tumor lesions] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.

30. Shchukina OE. Ul'trazvukovaya diagnostika raka pecheni (obzor) [Ultrasound diagnosis of liver cancer (Review)]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2014;10(1):103-7. Russian.

31. Agnello F, Ronot M, Valla DC. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. Radiology. 2012;262(2):511-9.

32. Alyaa HA, Entethar MH. Diagnosis of liver tumor from CT images using digital image processing. Int. Journal of Scientific & Engineering Research. 2015;6(1):685-9.

33. Bektas H, Schrem H, Kleine M. Primary liver tumors – presentation, diagnosis and surgical treatment. InTech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0:102-44.

34. Bolog N, Andreisek G, Oancea I, Mangrau A. CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma. J. Gastrointestin. Liver Dis. 2011;20(2):181-9.

35. Christopher MB, Sulaiman N, Xuejiao W. Management and outcome of colorectal cancer liver metastases in elderly patients: a population-based study. JAMA Oncol. 2015;1(8):1111-9.

36. Gomez D, Lobo DN. Malignant liver tumors. Surgery (Oxford). 2011;29(12):632-9.

37. Lefkowitz JH. Scheuer's Liver Biopsy Interpretation. Amsterdam: Publisher: Elsevier; 9 edition, 2015.

38. Lv P, Lin XZ, Li J. Differentiation of small hepatic hemangioma from small hepatocellular carcinoma: recently introduced spectral CT method. Radiology. 2011;259(3):720-9.

39. Murakami T, Imai Y, Okada M. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions. Oncology. 2011;81(1):86-99.

40. Reeves H, Manas DM, Lochaan R. Liver tumors – epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. InTech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. DOI: 10.5772/56514.

41. Strobel D, Bernatik T, Blank W, Schuler A. Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (< 20mm) and subcentimetric (< 10mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. Ultraschall Med. 2011;6:593-7.

42. Vauthey JN, Zimmiti G, Kopetz S. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann. Surg. 2013;258:619-26.

43. Ying L, Lin X, Xie ZL. Clinical utility of acoustic radiation force impulse imaging for identification of malignant liver lesions: a meta-analysis. Eur. Radiol. 2012;22:2798-805.

Библиографическая ссылка:

Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. Современная диагностика опухолей печени (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-9.pdf> (дата обращения: 29.11.2016). DOI: 10.12737/23515.

**ВОЗМОЖНЫЕ СПОСОБЫ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОФОРЕЗА
(обзор литературы)**

С.В. МОСКВИН*, А.А. ХАДАРТЦЕВ**

*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»,
ул. Студенческая, 40, стр. 1, Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

**Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия, e-mail: ahadar@yandex.ru, www.khadartsev.ru

Аннотация. Лазерофорез – перспективное и активно развивающееся направление современной медицины и косметологии, с изученным механизмом и доказанной эффективностью. Обзор литературы и собственный опыт позволяет предположить, что для повышения лазерофореза необходимо работать в следующих направлениях:

- оптимизировать длину волны низкоинтенсивного лазерного излучения, обратив особое внимание на непрерывное излучение с длиной волны 525 нм мощностью до 50 мВт, и импульсное с длиной волны 635 нм (длительность светового импульса 100 нс, импульсная мощность до 5 Вт);
- проводить предварительную электростимуляцию;
- освечивать в постоянно магнитном поле 35-50 мТл, для чего необходимо разработать специальную насадку.

Ключевые слова: лазерная терапия, лазерофорез, низкоинтенсивное лазерное излучение.

**POSSIBLE METHODS AND WAYS OF ENHANCING THE EFFECTIVENESS OF LASER PHORESIS
(literature report)**

S.V. MOSKVIN*, A.A. KHADARTSEV**

*FGBI «State Research Center of Laser Medicine FMBA of Russia»,
Student str., 40, p. 1, Moscow, 121165, Russia, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru

**Tula State University, Medical Institute,
ul. Boldina, 128, Tula, 300012, Russia, e-mail: ahadar@yandex.ru, www.khadartsev.ru

Abstract. Laser phoresis is a promising and rapidly developing branch of modern medicine and cosmetology, with studied mechanism and proven effectiveness. Literature review and our own experience suggest that for laser phoresis enhancement it is necessary to work in the following areas:

- optimize LILI wavelength, paying special attention to continuous irradiation with a wavelength of 525 nm, output power up to 50 mW, and pulsed irradiation with a wavelength of 635 nm (duration of light pulse - 100 ns, pulse power up to 5 W);
- carry out preliminary electrical stimulation;
- irradiate in a constant magnetic field of 35-50 mT, for which a special nozzle is necessary to be developed.

Key words: low level laser therapy, laser phoresis, low intensity laser irradiation.

Лазерофорез – способ чрескожного введения биологически активных веществ с помощью освечивания *низкоинтенсивным лазерным излучением* (НИЛИ) места нанесения препарата. Один из самых востребованных среди сочетанных методов лазерной терапии, перспективность которых мы предсказали достаточно давно [22, 46, 52]. Шифр в номенклатуре медицинских услуг – А17.30.027 (Приказ Минздравсоцразвития России № 1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»). Также известны его разновидности, фитолазерофорез [35, 37] и лазерная биоревитализация ЛАЗМИК® [63].

Факт усиления проникновения некоторых веществ через кожу под действием внешнего воздействия физическими полями известен давно. В настоящее время в разных областях медицины наиболее широкое распространение получил электрофорез лекарственных средств [17, 69]. В косметологии активно используется также фонофорез, поскольку обязательное наличие контактного вещества (геля) между кожей и рабочей поверхностью головки при озвучивании, предопределяет возможное добавление в неё активных веществ, проникающих в кожу и оказывающих сочетанное с ультразвуком действие [33]. Но наиболее эффективным вариантом чрескожного введения биологически активных веществ является именно освечивание кожи НИЛИ.

Лазерофорез или лазерный фотофорез (первоначальное название), как метод сочетанной лазерной терапии предложил и доказал его большую эффективность по сравнению с традиционным лекарственным электрофорезом или освещением некогерентными источниками света (лампами) А.А. Миненков (1989) [40]. В его варианте методики осуществлялось освещивание области кожного покрова с предварительно нанесённым на неё лекарственным препаратом красным непрерывным НИЛИ (633 нм, 1-10 мВт/см²) в течение 5-10 мин, что позволило не только эффективнее вводить активные вещества через кожу, но и усиливать их действие. За прошедшие годы метод получил достаточно широкое распространение, но механизм проникновения веществ через кожу и условия, необходимые для этого, стали понятны относительно недавно [58, 56].

Количество работ, посвящённых изучению механизмов и практическому применению лазерофореза, постоянно растёт, по теме достаточно много и наших публикаций, включая монографии (большая часть из них процитирована в списке литературы). Но в этой статье мы хотели бы рассмотреть предложения разных авторов по повышению эффективности методики в разных областях медицины и косметологии.

Чрескожное введение веществ посредством лазерного освещивания не только исключительно просто реализуется и экономически выгодно, но что самое важное, наиболее эффективно. В процессе сравнения степени влияния различных физических факторов на форетическую подвижность различных веществ было доказано преимущество такого подхода: в частности, по сравнению с электрофорезом эффективность лазерофореза почти в 1,5 раза выше [40]. Позднее было подтверждено, что выбор НИЛИ в качестве наилучшего физического фактора, стимулирующего форетическую активность некоторых веществ, имеет глубокое научное обоснование [63]. Кроме того, для лазерофореза не требуются ионизированные и поляризованные вещества, а также электроды, закрепляемые на разных частях тела, обязательно необходимые для проведения электрофореза. И это также есть неоспоримые преимущества нового метода.

Понимание тех процессов, которые происходят при активации лазерным светом проникновения веществ через кожу, механизмов лазерофореза – позволило оптимизировать методику, разработать пути её совершенствования, предложить различные варианты. В настоящее время эта методики развивается практически только российскими специалистами. Анализ патентной активности по защите интеллектуальной собственности в отношении лазерофореза показал, что за период с 1981 года по август 2016 года в России оформлено 52 патентных документа. Наибольшая изобретательская активность по рассматриваемому направлению отмечена в период с 2000 по 2005 и с 2011 по 2014 годы [90].

Области применения лазерофореза постоянно расширяются:

- акушерство и гинекология [80, 83];
- дерматология и косметология [10, 19, 32, 45, 53, 66, 74, 75];
- заболевания костно-мышечной системы [57, 91];
- неврология [26, 27, 79];
- оториноларингология [67, 77, 86];
- офтальмология [30, 89];
- педиатрия [61, 86];
- спортивная медицина [7, 81, 84];
- стоматология [2, 41, 50, 70];
- урология [20, 65];
- хирургия [14, 72];
- эндокринология [3] и др.

Технология постоянно развивается и совершенствуется по нескольким направлениям:

- поиск новых биологически активных веществ для проведения процедуры;
- оптимизация состава гелей, подбор смесей и концентраций;
- оптимизация способов доставки веществ, что важно при труднодоступной локализации патологического очага;
- оптимизация лазерного воздействия, прежде всего, длины волны лазерного источника, но также энергетических параметров (плотность мощности);
- комбинирование лазерофореза с другими вариантами физиотерапевтического воздействия.

Таким образом, представляется весьма актуальным проведение дальнейших научных исследований в области разработки новых эффективных технологий лазерофореза лекарственных препаратов и поиска оптимальных параметров лазерного воздействия [24].

Необходимо учитывать, что для лазерофореза подходят не все вещества. Ниже будут рассмотрены механизмы активации процесса чрескожного проникновения макромолекул и обоснованы основные требования к ним: гидрофильность и молекулярная масса не более 500 кДа.

Физико-химические и экспериментальные исследования по изучению форетических свойств целого ряда препаратов показали, что пригодными для лазерофореза являются только гидрофильные низко-

молекулярные соединения. Если фармацевтическое средство выпускается в виде порошка, перед процедурой его разводят по инструкции в дистиллированной воде [33]. Приведём в качестве примера некоторые из них (по данным на 2016 год) [13, 33, 51, 63, 56, 58, 59, 78]:

- аллантоин + гепарин натрия + лука репчатого лукович экстракт (Контрактубекс®),
- антибиотики (бензилпенициллин, левомецетин, оксациллин, тетрациклин).
- гепарин натрия (Гепарин®),
- гиалуронидаза (Лидаза®),
- гиалуроновая кислота (гиалуронат натрия),
- гидрокортизон,
- диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил®),
- диоксотетрагидрокситетрагидронафталин (Оксолин®),
- долгит-крем,
- индометациновая мазь,
- контрактубекс,
- лидаза,
- метронидазол + хлоргексидин (МетрогилДента®, гель и желе),
- никотиновая кислота,
- пантовегин,
- Солкосерил®,

Физико-химическими исследованиями установлено, что НИЛИ не разрушает фармакологические препараты и не меняет их свойств (апрессин, ганглерон, инозин, никотиновая кислота и др.), но значительно увеличивает форетическую подвижность [39, 40]. Перечень используемых для лазерофореза препаратов постоянно расширяется.

В косметологии наиболее известным является лазерофорез геля с *гиалуроновой кислотой* (ГК), проводимый по технологии лазерной биоревитализации ЛАЗМИК® [63, 68]. Последовательность проведения процедуры (подготовка и завершение, параметры лазерного воздействия и др.) соответствует наиболее оптимальным условиям реализации лазерофореза любых веществ, соответствующих известным требованиям.

Возможности лазерной биоревитализации ЛАЗМИК® могут быть использованы при проведении лазерно-вакуумного массажа за счёт нанесения на поверхность кожи перед проведением процедуры специальных гелей, или в виде комбинированной методики, – лёгкий, «разогревающий» вакуумный массаж до начала основной процедуры – лазерофореза.

Достаточно часто лазерофорезом называют варианты методик, которые не являются таковыми в прямом смысле, когда на кожу в область лазерного освечивания наносятся не водорастворимые препараты, проникновение которых не усиливается под влиянием лазерного света описанными ниже путями. Тем не менее эффективность лечения чаще всего повышается, однако через другие механизмы, например, усиление микроциркуляции и клеточного метаболизма.

Понимание механизмов ускорения проникновения биологически активных (лекарственных) веществ через кожу под влиянием НИЛИ – важнейший фактор развития методологии лазерофореза. Поскольку защитная функция кожи одна из главных, то трансэпидермальная диффузия растворов различных веществ ограничена многими условиями [42], и первый вопрос, который ставил всех в тупик до недавнего времени, – каким же образом вещества преодолевают этот барьер?

Мы предположили, а потом и доказали, что единственно возможными «обходными» путями проникновения веществ в кожу через эпидермис, безусловно, могут быть только шунты (потовые железы и волосяные фолликулы). Не исключаются и микротрещины, но вклад этого пути чаще всего малозначителен. Основываясь на этой гипотезе, мы смогли описать и другие процессы, происходящие уже на втором этапе, в коже, и смогли ответить на вопрос, каким образом различные физические факторы способствуют проникновению веществ, усиливают их транспорт [51, 56, 58, 59].

Рассмотрим этот вопрос подробнее для понимания того, какими свойствами должны обладать макромолекулы вводимого вещества, чтобы иметь потенциальную возможность для проникновения, и какие оптимальные параметры лазерного освечивания.

Первый барьер, с которым встречаются молекулы активного вещества – эпидермис и известные его слои (от базального к роговому), состоящие из кератиноцитов различной степени дифференцировки. Плазмолеммы соседних клеток зернистого слоя эпидермиса разделены промежутками шириной 20-30 нм, шиповатого слоя – всего 12-15 нм, кроме того имеют многочисленные специализированные межклеточные контакты (десмосомы) и мембранные тельца Одленда, вместе формирующие межклеточные пространства и обеспечивающие дополнительную защитную функцию. Клетки базального слоя вплотную прилегают друг к другу, даже не имея чётких границ [42, 87]. Следовательно, прямой трансэпидермальный путь через межклеточные пространства невозможен.

Совершенно иная ситуация с придатками кожи. Плотность распределения сальных желез не одинакова в различных областях тела человека. Больше всего их содержится в коже головы, лба, щёк и подбородка (400-900 на 1 см²), на остальной поверхности тела плотность сальных желез варьирует от 0 до 120 на 1 см² [21, 93]. Различают свободные от волос сальные железы, и связанные с волосными фолликулами, которые классифицируют по размеру – средние и мелкие [21]. Величина секреторных отделов как у разных (в смысле эмбрионального происхождения) желез, так и у одинаковых, но расположенных в разных областях тела, варьирует в больших пределах. Так, на лице свободные сальные железы имеют секреторные отделы в объёме от 0,5 до 1 мм³, выводной проток их до разветвления имеет длину от 210 до 912 мкм, а устье его достигает в диаметре от 171 до 285 мкм. Секреторные доли проникают в кожу лица на глубину от 960 до 1710 мкм [21]. Подсчитать общую площадь внутренней поверхности железистых клеток затруднительно, поскольку весьма значительны различия от возраста, пола, типа клеток, локализации и пр., но понятно, что она в десятки раз превышает общую площадь эпидермиса. Однако вопрос о возможном участии сальных желез в процессе лазерофореза жирорастворимых веществ в настоящее время дискутируется.

Проток потовой железы имеет дермальную и эпидермальную части, открывается на вершине гребешков кожи. Диаметр потовой поры 60-80 мкм, а просветов – 14-16 мкм. Дермальная часть протока состоит из двух слоёв кубического эпителия с базофильной цитоплазмой, лежащего на базальной мембране [87]. Плотность расположения потовых желез в зависимости от локализации и национальной принадлежности человека колеблется от 64 до 431 на 1 см², больше всего на лице – до 174 на 1 см², и ладонях – до 424-431 на 1 см², а общее количество составляет от 2 до 5 млн. Общая площадь просветов выводных протоков потовых желез составляет 57-94 на 1 см² (меньше 1% от площади поверхности кожи), однако при этом общая секреторная поверхность всех потовых желез имеет площадь до 5 м², т. е. в 3 раза превышает общую площадь эпидермиса. Толщина слоя кожи, в котором размещены клубочки потовых желез, составляет 1,3-3,12 мм, а весь объём данного слоя равен 3200 см³ [21, 34, 93].

Волосной фолликул состоит из 3 частей: глубокой – от сосочка до соединения с мышцей, поднимающей волос; средней, очень короткой части – от соединения с мышцей, поднимающей волос, до входа протока сальной железы, и верхней части – от входа протока сальной железы до устья фолликула. Луковица волоса представлена недифференцированными эпителиальными клетками, в которых происходят пролиферация клеток, рост волоса и обновление клеток внутреннего корневого влагалища [42, 87]. В различных участках плотность устьев волосных фолликулов на 1 см² в зависимости от возраста, пола, цвета волос, национальности и пр. по данным разных авторов колеблется в широких пределах, от 60±40 на коже полового члена и мошонки, до 830±100 (на щеке у мужчин). Число волос меньше или они даже полностью отсутствуют в некоторых частях тела (ладони, ступни и пр.) [21, 88].

Итак, на теле человека на 1 см² поверхности имеется более 1000 потенциальных «входов» для макромолекул размером до 1000 мкм, и этого вполне достаточно для чрескожного проникновения значительного количества вещества. Но представленные известные справочные данные необходимо дополнительно прокомментировать в рамках рассматриваемой темы и обратить внимание на следующие обстоятельства.

1. В коже всегда имеются открытые и закрытые по разным причинам поры, чем больше первых, тем активнее вещества смогут проникать через кожу, поэтому рекомендуется очищать кожу и разными способами «открывать» поры перед началом процедуры [62, 63, 74].

2. Если общий размер входных «отверстий» невелик (1-3% от всей поверхности), то общая внутренняя поверхность волосных фолликулов и потовых желез превышает площадь кожи в несколько раз. Это обеспечивает исключительно эффективную «закачку» молекул, попавших внутрь.

Однако возможность прохождения молекул вещества через устье шунта вовсе не означает их дальнейшего продвижения в кожу и далее, поскольку для этого необходимо пройти через клетки потовых желез и эпителия волосного фолликула. Наиболее вероятным механизмом, позволяющим это осуществить, является транцитоз, точнее его разновидность, пиноцитоз – процесс, объединяющий признаки экзоцитоза и эндоцитоза. На одной поверхности клетки формируется эндоцитозный пузырёк (эндосома), который переносится к противоположному концу клетки, становится экзоцитозным пузырьком и выделяет своё содержимое во внеклеточное пространство. При этом весь процесс (полное прохождение вещества) занимает не более 1 мин. Важно, что для пиноцитоза характерно отсутствие специфичности плазмалеммы, т. е. любая поверхность соответствующей живой клетки может участвовать в транцитозе. Данный механизм давно известен как основной, обеспечивающий поглощение клетками мелких капель воды, белков, гликопротеинов и макромолекул с максимальным размером до 1000 нм (1 мкм) [15, 95].

В настоящее время большинство исследователей в качестве первичного механизма биологического действия низкоинтенсивного лазерного света рассматривают термодинамический запуск Ca²⁺-зависимых процессов. При поглощении НИЛИ световая энергия преобразуется в тепло, вызывая локальное нарушение термодинамического равновесия, вследствие чего из внутриклеточного депо высвобождаются ионы кальция, которые затем распространяются в клетках и тканях в виде волн повышенной кон-

центрации [45, 44, 49, 47]. Поскольку Ca^{2+} -зависимыми являются как эндоцитоз, так и экзоцитоз [15, 92, 94], то высвобождение Ca^{2+} под влиянием НИЛИ приводит к активации трансцитоза в целом. Кроме того, известен феномен значительного усиления эндоцитоза после экзоцитоза, который был описан для железистых клеток и нейронов, в последнем случае для синаптических структур [9]. Таким образом НИЛИ очень эффективно стимулирует трансцитоз и способствует проникновению веществ.

Впервые способ усиления форетической подвижности ряда препаратов после лазерного освечения был предложен в начале 80-х годов прошлого века [1], а преимущества использования именно НИЛИ в качестве стимулирующего процесс физического фактора доказаны [40]. На основании 400 физико-химических исследований (с помощью токо- и светотокопроводных моделей) различных по своей структуре лекарственных препаратов (апрессин, ганглерон, карбохромен, инозин, никотиновая кислота и др.) путём выявления их структурной устойчивости и подвижности при действии НИЛИ, постоянного электрического тока и их сочетания было установлено, что НИЛИ с терапевтическими параметрами не разрушает исследованные фармакологические препараты. Кроме того, показано, что освечение НИЛИ (633 нм) кожи подопытных животных на участке проведения флюоресцеиновой пробы увеличивает скорость проникновения краски в кровь (коэффициент экстинции при воздействии НИЛИ $0,153 \pm 0,1$ (контроль $0,106 \pm 0,02$, $p \leq 0,05$).

В сравнительном аспекте были изучены количественные характеристики эффективности индуцированного переноса ионов отдельных лекарственных веществ при использовании для сочетанных воздействий наряду с НИЛИ также и некоторых других физических факторов: *коротковолнового ультрафиолетового (КУФ)* излучения, *ультразвука (УЗ)*, *дециметровых волн (ДМВ)*, *электрического поля ультравысокой частоты (УВЧ)*, *переменного магнитного поля (ПеМП)* и *постоянного магнитного поля (ПМП)*. В физико-химических исследованиях на примере 0,1% раствора карбохромена было показано, что все из этих физических факторов повышают электрофоретическую подвижность этого фармакологического препарата. Однако преимущество НИЛИ заключается в более выраженном влиянии на процесс, чем в остальных вариантах воздействия, например, лазерное освечение оказалось в 1,5-2 раза эффективнее контроля, то есть при электрофорезе. На основании этих исследований было сделано заключение о том, что использование НИЛИ в таком сочетанном варианте является одним из перспективных направлений, назвали новый метод физиотерапии лазерофорезом [40].

В экспериментах с препарированными плацентарными мембранами позднее также была показана возможность стимулированного различными физическими полями, в т. ч. и НИЛИ, трансмембранного переноса анионов левомецитина, бензилпенициллина и оксациллина [78].

Итак, ясны механизмы лазерофореза, что позволяет ответить на вопрос, с какой предельной молекулярной массой (1 мкм или 500 кДа) макромолекулы могут пройти через мембранные барьеры клеток придатков кожи и какими дополнительными свойствами эти молекулы должны обладать (гидрофильность).

Для экспериментальной проверки предложенной нами модели проникновения веществ через кожу и мембраны клеток, наилучшим образом подходит *гиалуроновая кислота (ГК)*, поскольку они гидрофильная и доступны гели с ГК молекулярной массой от 19 Да до 6000 кДа. Увеличивая размеры молекул ГК в геле, мы экспериментально определили крайнее значение, при котором, ещё осуществляется проникновение, и это, действительно, 500 кДа [4, 51, 54, 55].

Кроме свойств активного вещества (молекулярная масса, химическое строение, конформация, степень гидрофильности), имеются и другие факторы, влияющие на проникновение:

– кожные специфические факторы (место и площадь аппликации; возраст пациента; состояние, температура и степень гидратации кожи; особенности кровоснабжения и др.);

– условия аппликации и наличие внешнего воздействующего фактора (свойства окружающей среды; длина волны, экспозиция и ЭП воздействия).

Понимание механизмов лазерофореза на клеточном и тканевом уровнях также позволяет формулировать и требования к физическим факторам, обеспечивающим максимально эффективное проведение процедуры.

Рассмотрим, какие параметры НИЛИ, в первую очередь, длина волны, наиболее часто и используются для лазерофореза. Из 3-х основных типов лазерных источников (непрерывные красного спектра – 633-635 нм, непрерывные ИК – 780-785 нм и импульсные ИК – 890-904 нм), которые выбирают специалисты для проведения лазерофореза, наибольшее предпочтение в косметологической практике отдаётся непрерывному ИК НИЛИ с длиной волны 780-785 нм, мощностью 40-50 мВт [63], где хорошо зарекомендовали себя также фиолетовые лазеры (405 нм, мощность до 120 мВт), однако научных и клинических исследований по изучению особенностей его применения пока не проведено [47]. При лечении пациентов с широким кругом заболеваний многие отдают предпочтение импульсному ИК НИЛИ (длина волны 890-904 нм). Не оценены также пока возможности импульсных лазеров красного спектра (635 нм, мощность 5 Вт) [48], которые прекрасно зарекомендовали себя при местном воздействии [19, 31].

Непрерывный красный лазерный свет для лазерофореза в настоящее время почти не применяется, хотя именно гелий-неоновый лазер с длиной волны 633 нм был первым когерентным источником света, с помощью которого показали саму возможность реализации методики. С другой стороны, не исключён вариант комбинирования. Например, В.В. Коржова с соавт. (1995) [25] отметили высокую эффективность комбинированного воздействия красного (635 нм, плотность мощности 60 мВт/см²) и инфракрасного импульсного (890-904 нм) НИЛИ у женщин с пародонтитом при проведении лазерофореза препарата «Ксидент» (регулятор обмена кальция).

Математическая модель, предложенная А.А. Рыжевич с соавт. (2010) [73], в основе которой лежит анализ термодинамических сдвигов, наблюдаемых при воздействии НИЛИ на биологические объекты, позволяет выбрать возможные оптимальные параметры лазерного света. Авторами были рассчитаны длина волны, плотность мощности, время воздействия, характеристики модулированного режима для создания максимально возможного температурного градиента в структуре «липиды мембран – окружающая жидкость», что, по их мнению, позволяет оптимизировать протокол проведения процедуры. В последние годы были также проведены дополнительные экспериментальные исследования, расширившие представления о механизмах процесса лазерофореза [18]. Основные на данной модели расчёты А.М. Лисенкова с соавт. (2010) [38] показали, что действие лазерного излучения с длиной волны 780-785 нм и плотностью мощности 60 мВт/см² является оптимальным для проведения осветивания кожи с целью увеличения кровотока, при условии, что общее время процедуры не превышает 20 мин.

Эффективность лазерофореза с использованием импульсного ИК НИЛИ (длина волны 890-904 нм) показана в стоматологии при различных заболеваниях пародонта. Вводимые вещества: экзогенные адаптогены (гирудин, пирроксан, янтарная кислота и др.) [41]; витамины группы В, стимуляторы метаболизма, ангиопротекторы, противовоспалительные препараты, обладающие противомикробным действием, общеукрепляющие препараты [28, 29, 70, 85].

Технология лазерофореза импульсным ИК НИЛИ (890-904 нм) с предварительной ионизацией геля «Гиасульф» и электромиостимуляцией в зоне аппликации позволяет снизить интенсивность болевого синдрома у пациентов с дорсопатиями на фоне перенесенных вертебральных переломов на 68% от исходных значений по ВАШ, обладает эффектом последствия до 6 недель и способствует активизации пациентов. На фоне лечения отмечается снижение САД на 5,8±2,1 мм рт. ст., что является дополнительным положительным воздействием при сочетании ОП с АГ. Введение фитомеланина методом лазерофореза с предварительной электромиостимуляцией эффективно и безопасно у пациентов с болевым синдромом на фоне остеопоротической спондилопатии, способствует стабилизации АД и уменьшает выраженность нежелательных гастро-интестинальных эффектов пероральных нестероидных противовоспалительных средств за счёт снижения их дозы в 3 раза и более на фоне лечения [5, 6].

Коронатеру (фитопрепарат) в сочетании с лазерофорезом фитомеланина рекомендовано применять дифференцированно в лечении больных ИБС, используя её позитивные целенаправленные характеристики: в качестве монотерапии у пациентов с ИБС и стенокардией I ФК, в комплексном лечении стенокардии II-III ФК, в том числе после перенесённого инфаркта миокарда; при купировании приступов стенокардии в случае непереносимости или резистентности к нитратам; в лечении ИБС с тревожно-мнительными расстройствами и не-адаптивными механизмами защиты в ответ на развитие коронарной патологии [82].

По данным А.А. Горячевой (2007) [16], фитолазерофорез импульсным ИК НИЛИ (890-904 нм) способствует стабилизации артериального давления, обеспечивая синтоксический эффект со стороны основных функциональных систем организма человека. Обследовано 87 человек с диагнозом «эссенциальная артериальная гипертензия II ст.». В основной группе больных, кроме рутинной терапии, применялся фитолазерофорез. На фоне изменения медиаторов ВНС менялись показатели свёртывающей и противосвёртывающей, окислительной и антиокислительной, иммунной систем с тенденцией к активации синтоксических программ адаптации после лечения с использованием фитолазерофореза. Изучен коэффициент активности синтоксических программ адаптации. САД и ДАД через 10 дней лечения устанавливалось на нормальных цифрах. Катамнез – 6 мес. В это время гипотензивных препаратов исследуемые не принимали.

Показано, что методика фитолазерофореза позволяет снять перевозбуждение в центральной нервной системе, устраняя гипоксию и ишемию структурных образований головного мозга. Длительная компрессия корешков межпозвоночных дисков ведёт к стойкому спазму мозговых сосудов, а также вызывает сокращение с последующим укорочением и снижением эластичности мышечно-связочного аппарата шейного отдела позвоночника, что дополнительно вызывает сужение сосудистого русла. Методом лазерофореза в местах компрессии корешков и в области спазмированных мышц вводятся препараты «Ботокс», «Карипазим» или «Лекозим», которые оказывают миорелаксирующее и релаксирующее действие. Лечение проводится на фоне перорального приёма фитопрепаратов и акупунктуры [36].

М.Р. Катаев с соавт. (2001) [23] предлагают в терапии различных заболеваний применять фитолазерофорез, один из вариантов лазерофореза. В результате понижения рецепторной чувствительности,

уменьшения интерстициального отёка и напряжения тканей проявляется обезболивающее действие. Уменьшение длительности фаз воспаления оказывает дополнительный противовоспалительный и противоотёчный эффекты, усиливая действие, например, одуванчика. Повышение скорости кровотока, увеличение количества новых сосудистых коллатералей, улучшение реологических свойств крови (эффект аналогичен фитопрепаратам клевера, каштана конского, донника лекарственного и т. д.) улучшает регионарное кровообращение, что вместе с ускорением метаболических реакций и увеличением митотической активности клеток способствует процессу физиологической и репаративной регенерации тканей (свойственно фитопрепаратам из чистотела, календулы, софоры японской, ореха грецкого и т. д.). В результате лазерной терапии отмечаются десенсибилизирующий, гипохолестеринемический эффекты, повышение активности общих и местных факторов иммунной защиты, как у растений: топинамбура, боярышника, барбариса, левзеисафлоровидной, лимонника китайского, шиповника. В зависимости от длины волны НИЛИ проявляются бактерицидный или бактериостатический эффекты, как у ряски, чистотела, листа берёзы, ромашки, шалфея. При определённых параметрах, длине волны, плотности мощности и ЭП проявляется биостимулирующее действие НИЛИ: повышается активность ферментов, происходит усиление кислородного обмена, увеличение поглощения кислорода тканями организма, активизируются окислительно-восстановительные процессы. Подобные эффекты оказывают: бессмертник, чабрец, календула, родиола розовая, ятрышник.

При изучении глубины и скорости прохождения красящего вещества (метиленовой сини) через яблочную кожуру в глубжележащие слои установлено, что результат зависит от типа используемого способа активации процесса: электроионофорез (катафорез, анафорез), лазерное воздействие (красный, ИК или зелёный спектр), и от их сочетания между собой. При оптимальном сочетании воздействующих физических факторов обеспечивается в 10-12 раз большая проникаемость красителя вглубь, чем при свободной диффузии. При этом непрерывное НИЛИ зелёного спектра (525 нм) оказалось эффективнее также непрерывного красного (635 нм) и импульсного ИК НИЛИ (890 нм) [76].

Рядом исследований была продемонстрирована потенциальная возможность повышения эффективности лазерофореза с помощью комбинирования с воздействием электромагнитным излучением крайне-высокой частоты [8, 64], а также в комплексе с *внутривенным лазерным освещением крови* (ВЛОК) [11, 12]. Исключительно важен факт синергетического эффекта за счёт местного действия при проведении лазерофореза и системного влияния других физических лечебных факторов.

Как показали теоретически и экспериментально Ю.М. Райгородский с соавт. (2000) [71], освещение биоткани НИЛИ в постоянном магнитном поле ускоряет ионный трансмембранный перенос за счёт создания термодинамической неравновесности, такое сочетанное воздействие стабилизирует ионный внутриклеточный гомеостаз. Т. е. наличие постоянного магнитного поля также способствует прохождению веществ [43].

А.В. Моррисон с соавт. (2011) [43] предположили, что повысить эффективность лазерофореза при лечении больных папулёзной формой акне можно сочетанием НИЛИ с постоянным магнитным полем. В их исследовании проводили лазеромагнитофорез сложной лекарственной смеси следующего состава: *Sol. Clotrimasoli* 1% – 4,0; *Canamycini* 2,0; *Diprospani* 40% – 2,0; *Lidasi* 128 ED; *Dimexidi* 70%; *Sp. Aethylici* 70° – 12,0. После нанесения на очаги поражения лекарственной смеси проводили лазерное освещение этой зоны матричной излучающей головкой от 2 до 5 мин. На курс лечения 10-15 процедур. Результаты наблюдений свидетельствуют об отчётливом терапевтическом эффекте метода: после 5-7 процедур наблюдалось уплощение пролиферативных элементов, уменьшение эритемы, улучшение настроения пациентов. Побочных явлений и осложнений не отмечено. Через 1,5-2 месяца большая часть папулёзных элементов и участков инфильтрации полностью разрешилась. В дальнейшем пациенты продолжили терапевтическое лечение в условиях косметологического отделения.

Из обзора литературы однозначно следует, что лазерофорез – перспективное и активно развивающееся направление современной медицины и косметологии, с изученным механизмом и доказанной эффективностью, для повышения которой, на наш взгляд, необходимо работать в следующих направлениях, кроме очевидной оптимизации составов вводимых веществ:

– оптимизировать длину волны НИЛИ, обратив особое внимание на непрерывное излучение с длиной волны 525 нм мощностью до 50 мВт, и импульсное с длиной волны 635 нм (длительность светового импульса 100 нс, импульсная мощность до 5 Вт);

– проводить предварительную электростимуляцию;

– освещать в постоянно магнитном поле 35-50 мТл, для чего необходимо разработать специальную насадку.

Мы глубоко убеждены, что истинные возможности лазерофореза ещё только предстоит изучить. При этом в исследованиях необходимо обращать внимание не столько на скорость и глубину проникновения веществ, но в первую очередь на усиление активности этих веществ на фоне лазерного воздействия.

Литература

1. А.с. 1012923 SU, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм / Данилова И.Н., Миненков А.А., Каменецкая Т.М. [и др.]. № 3354461; Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
2. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 72 с.
3. Андреева Ю.В., Купеев В.Г., Хадарцев А.А. Лазерофорез ботокса и карипазима в комплексе восстановительного лечения сахарного диабета 2 типа // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 68–69.
4. Антипов Е.В., Зарубина Е.Г., Москвин С.В. Оценка изменения микроциркуляции кожи лица после воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением и лазерофореза гиалуроновой кислоты по технологии ЛАЗМИК // Морфологические ведомости. 2011. № 2. С. 78–80.
5. Беляева Е.А. Восстановительная терапия осложнённого постменопаузального остеопороза при коморбидной патологии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 44 с.
6. Беляева Е.А., Федорищев И.А. Лазерофорез гиалуронатсодержащего геля «Гиасульф» при осложнённом постменопаузальном остеопорозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, №1. С. 36–38.
7. Бехтерева Т.Д., Хадарцев А.А., Сорягин А.А., Вигдорчик В.И., Карташова Н.М., Наумова Э.М., Сазонов И.А. Лазерофорез гиалуроновой и янтарной кислот в спорте высших достижений // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, № 3. С. 246.
8. Брехов Е.И., Буйлин В.А., Москвин С.В. Теория и практика КВЧ-лазерной терапии. Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2007. 160 с.
9. Ганиева И.М., Мулюкова Г.К. Изучение динамики экзоцитоза и эндоцитозасинаптических везикул в двигательном нервном окончании // Вестник РГМУ. 2005. Т. 42, № 3. С. 162.
10. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. М.–Тверь: Триада, 2010. 400 с.
11. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405». Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 40 с.
12. Гейниц А.В., Москвин С.В., Ачилов А.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2012. 336 с.
13. Герасименко М.Ю., Герасименко Ю.А., Сквородько С.Н. Физико-химические возможности лазерофореза мазей // Лазерная медицина. 2004. Т. 8, Вып. 3. С. 158.
14. Герасименко М.Ю., Филатова Е.В., Стучилов В.А. Лазерофорез гелем Контрактубекс в комплексном лечении рубцовых деформаций // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 82–85.
15. Глебов Р.Н. Биохимия мембран: Эндоцитоз и экзоцитоз. М.: Высшая школа, 1987. 95 с.
16. Горячева А.А. Системный анализ лечебно-восстановительных мероприятий при артериальной гипертензии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Тула, 2007. 44 с.
17. Ефанов О.И., Дзанагова Т.Ф. Физиотерапия стоматологических заболеваний. М.: Медицина, 1980. 295 с.
18. Железнякова Т.А., Солоневич С.В. Исследование закономерностей процесса введения лекарственных средств в организм под действием лазерных полей различных типов (Отчет о НИР № ГР 20081451). Минск: Белорусский государственный университет, 2010. 171 с.
19. Жуков Б.Н., Лысов Н.А., Москвин С.В. Экспериментальное обоснование использования лазерного излучения при аутодермопластике // Лазерная медицина. 2003. Т. 7, вып. 3-4. С. 45–54.
20. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 132 с.
21. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. Киев: Здоров'я, 1972. 267 с.
22. Капустина Г.М., Москвин С.В., Титов М.Н. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) // MedicalMarketing&Media. 1996. № 24. С. 20–21.
23. Катаев М.Р., Купеев В.Г., Тагаев И.Р. Фитолазерофорез в геронтологии // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, № 4. С. 50–52.
24. Кончугова Т.В. Лазерофорез – перспективы развития метода (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 3. С. 289–295.
25. Коржова В.В., Доронин Г.Л., Дорошина В.Ю. Сочетанное действие красного и инфракрасного излучений при лечении пародонтита у женщин // Материалы международной конференции «Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий». Москва-Казань, 1995. С. 198.
26. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 51 с.

27. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: Триада, 2012. 360 с.
28. Кравченко В.В. Обоснование системы дифференцированного применения методов фототерапии в комплексе с пелоидо- и фармакотерапией при заболеваниях пародонта: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 48 с.
29. Кравченко В.В., Есина Е.А. Применение фотофореза холисалы в лечении больных быстро прогрессирующим пародонтитом // Материалы всероссийского научного форума по восстановительной медицине, лечебной физкультуре, курортологии, спортивной медицине и физиотерапии «РеаСпоМед 2008». М., 2008. С. 143.
30. Красногорская В.Н. Система комплексного лечения дистрофических заболеваний сетчатки с лазерной активацией диффузии лекарственных препаратов (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2008. 39 с.
31. Кречина Е.К., Маслова В.В., Шидова А.В., Москвин С.В. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита // Лазерная медицина. 2009. Т. 13, вып. 2. С. 22–26.
32. Круглова Л.С. Лекарственный форез: научное обоснование и клиническое применение // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 2. С. 43–48.
33. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 304 с.
34. Куно Яс. Перспирация у человека (Неощутимая перспирация, потоотделение, водно-солевой обмен). М.: Изд. иностранной литературы, 1961. 383 с.
35. Купеев В.Г. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии позвоночника, внутренних органов и систем: дис. ... докт. мед. наук. Тула, 2003. 277 с.
36. Купеев В.Г., Купеева Е.В., Тимошина Н.А. Клиническая эффективность и теоретическая обоснованность лазерофореза в лечении сердечно-сосудистых патологий // Современные проблемы науки и образования. 2006. № 5. С. 93–96.
37. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая А.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2001. 120 с.
38. Лисенкова А.М., Железнякова Т.А., Кобак И.А. Лазерные технологии для эффективного трансдермального введения лекарственных препаратов в организм // Сборник науч. трудов 8 Международной научной конференции «Лазерная физика и оптические технологии». Том 1. Минск, 2010. С. 201–204.
39. Масловская С.Г., Горбунов Ф.Е., Миненков А.А. Применение фотофореза лидазы при рубцово-спаечном процессе пояснично-крестцового отдела на этапе послеоперационной реабилитации больных со спондилогенными и нейропатиями // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2002. № 1. С. 29–30.
40. Миненков А.А. Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетанных методах физиотерапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1989. 44 с.
41. Митрофанов И.В. Немедикаментозные способы в комплексе восстановительных мероприятий при болезнях пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2006. 24 с.
42. Михайлов И.Н., Виноградова Е.В. Строение кожи // Кожа: строение, функция, общая патология и терапия / Под ред. Чернуха А.М., Фролова Е.П. М.: Медицина, 1982. С. 19–59.
43. Моррисон А.В., Утц С.Р., Завьялов А.И., Мясникова Т.Д. Магнитолазерофорез в этапной терапии акне // Материалы 35 Международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». Харьков, 2011. С. 42.
44. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 1. С. 167–172.
45. Москвин С.В. Лазерная терапия в дерматологии: вителиго. М.: НПЛЦ «Техника», 2003. 125 с.
46. Москвин С.В. Лазеротерапия, как современный этап гелиотерапии (исторический аспект) // Лазерная медицина. 1997. Т. 1, вып. 1. С. 44–49.
47. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.
48. Москвин С.В. Принципы построения и аппаратная реализация оптико-электронных устройств на основе импульсных полупроводниковых лазеров для медико-биологических применений: автореф. дис. ... канд. техн. наук. М., 2003. 19 с.
49. Москвин С.В. Системный анализ эффективности правления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Тула, 2008. 38 с.
50. Москвин С.В., Амирханян А.Н. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.

51. Москвин С.В., Антипов Е.В., Зарубина Е.Г., Рязанова Е.А. Эффективность кислородного обмена после применения лазерофореза различных гелей на основе гиалуроновой кислоты // Вестник эстетической медицины. 2011. Т. 10, № 3. С. 48–55.
52. Москвин С.В., Буйлин В.А. Возможные пути повышения эффективности лазерной терапии // Лазерная медицина. 1999. Т. 3, вып. 2. С. 32–44.
53. Москвин С.В., Гейниц А.В., Хазов М.Б., Федорищев И.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты и лазерные антицеллюлитные программы в косметологии (технология ЛАЗМИКО). М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. 96 с.
54. Москвин С.В., Зарубина Е.Г., Антипов Е.В., Рязанова Е.А. Изменения некоторых физиологических показателей кожи после лазерофореза различных гелей на основе гиалуроновой кислоты // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011. № 4. С. 49–55.
55. Москвин С.В., Зарубина Е.Г., Лысов Н.А., Антипов Е.В. Обоснование возможности чрескожного лазерофореза биологически активных веществ, применяемых в медицине и косметологии // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 1. С. 79–83.
56. Москвин С.В., Кончугова Т.В. Обоснование применения лазерофореза биологически активных веществ // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 5. С. 57–63.
57. Москвин С.В., Кочетков А.В. Эффективные методики лазерной терапии. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 80 с.
58. Москвин С.В., Миненков А.А. Механизм переноса лекарственных веществ через кожу методом лазерофореза // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 78–84.
59. Москвин С.В., Миненков А.А. Механизмы лазерофореза биологически активных веществ, применяемых в медицине и косметологии // Лазерная медицина. 2012. Т. 16, Вып. 4. С. 41–44.
60. Москвин С.В., Миненков А.А., Кончугова Т.В. Механизмы действия чрескожного лазерофореза с гиалуроновой кислотой, обоснование оптимальных параметров процедуры // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 3. С. 519–524.
61. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 480 с.
62. Москвин С.В., Рязанова Е.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты и объективные методы контроля его эффективности // Лазерная медицина. 2012. Т. 16, вып. 1. С. 42–45.
63. Москвин С.В., Рязанова Е.А., Румянцева Н.Г. Лазерофорез, лазерная биоревитализация, липолитическая и антицеллюлитная программы ЛАЗМИК. Тверь, Издательство «Триада», 2012. 120 с.
64. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.
65. Муфагед М.Л., Иванченко Л.П., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 132 с.
66. Мухина Е.С., Жукова О.В., Круглова Л.С. Лазерофорез и микротоковая терапия в коррекции признаков фотостарения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. Публикация 2-188. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4654.pdf> (дата обращения 28.11.2013).
67. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
68. Москвин С.В. Пат. 2456035 RU. МПК А61N5/067, А61K31/728, А61P43/00. Способ лазерофореза биологически активных веществ. № 2010145006/14(064880); заявлено 03.11.2010; опубл. 20.07.2012.
69. Пономаренко Г.Н., Москвин С.В. Многофункциональная электротерапия (МЭЛТ). М.–Тверь: Триада, 2008. 54 с.
70. Прикулс В.Ф. Лекарственный фотофорез в восстановительном лечении больных хроническим генерализованным парадонтитом: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 44 с.
71. Райгородский Ю.М., Серянов Ю.В., Лепилин А.В. Форетические свойства физических полей и приборы для оптимальной физиотерапии в урологии, стоматологии и офтальмологии. Саратов: Изд-во Саратов. гос. ун-та, 2000. 272 с.
72. Рак А.В. Влияние лазерофореза на уровень эндогенной интоксикации у больных с флегмонами челюстно-лицевой области // Український стоматологічний альманах. 2013. № 1. С. 38–41.
73. Рыжевич А.А., Солоневич С.В., Железнякова Т.А. Методы повышения эффективности лазерофореза // Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 19-й итоговой научной сессии ГГМУ «Актуальные проблемы медицины». В 4 т. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2010. Т. 4. С. 17–20.
74. Рязанова Е.А. Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2007. 23 с.
75. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи // Фундаментальные исследования. 2006. № 9. С. 110–111.

76. Сазонов А.С., Хадарцев А.А., Беляева Е.А. Устройства для экспериментальных исследований лазерофореза и электроионофореза // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 178–181.
77. Сипкин А.М., Герасименко М.Ю., Никитин А.А. Лазерофорез «Колетекс-АГТДМ» в послеоперационной реабилитации больных верхнечелюстным синуситом // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013. № 3. С. 6–10.
78. Сорокина Т.Е. Исследование электрохимического механизма проницаемости плацентарных мембран по анионам антибиотиков в малоамплитудных физических полях: автореф. дис. ... канд. хим. наук. М., 2000. 24 с.
79. Фадеева Р.С. «Карипаин» в лазерной терапии неврологических заболеваний // Поликлиника. 2010. № 6. С. 133.
80. Фёдорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
81. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии. Saarbrücken: PalmariumAcademicPublishing, 2012. 505 с.
82. 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.
83. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве. Тула: Тульский полиграфист, 2013. 221 с.
84. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Москвин С.В. Электролазерная миостимуляция и лазерофорез биологически активных веществ в спорте (обзор) // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2016. № 2. С. 59–67.
85. Хохлова Ж.В. Фотофорезнейротропных препаратов в комплексной терапии больных хроническим генерализованным пародонтитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 23 с.
86. Хрыкова А.Г. Лазерная терапия и новые перевязочные материалы в лечении детей с верхнечелюстными синуситами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 21 с.
87. Цветкова Г.М. Морфология нормальной кожи. Кожные и венерические болезни. Т. 1 / Под ред. Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. М.: Медицина, 1999. С. 11–29.
88. Человек. Медико-биологические данные (Публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите). Коллектив авторов. М.: «Медицина», 1977. 496 с.
89. Штилерман А.Л. Лазерные гипотензивные и стимулирующие методы лечения первичной нестабилизированной глаукомы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2003. 48 с.
90. Эриванцева Т.Н. Патентование методики лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 4. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-4.pdf> (дата обращения: 25.10.2016). DOI: 10.12737/22333.
91. Belyaeva E.A., Khadartsev A.A., Fedorischev I.A., Sazonov A.S. Application of laser phoresis in complicated postmenopausal osteoporosis // Integr Med Int. 2016. Vol. 3, № 1-2. P. 17–23.
92. Carafoli E., Santella L., Brance D., Brisi M. Generation, control, and processing of cellular calcium signals // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2001. Vol. 36, №2. P. 107–260.
93. Montagna W. The structure and function of skin. New York: Academic Press, 1962. 237 p.
94. Plattner H., Braun C., Hentschel J. Facilitation of membrane fusion during exocytosis and exocytosis-coupled endocytosis and acceleration of «Ghost» detachment in Paramecium by extracellular calcium. A quenched-flow/freeze-fracture analysis // J. Membrane Biol. 1997. № 158. P. 197–208.
95. Tammi R., Saamanen A.-M., Maibach H.I., Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture // J Invest Dermatol. 1991. Vol. 97, №1. P. 126–130.

References

1. Danilova IN, Minenkov AA, Kamenetskaya TM, et al. A.s. 1012923 SU, MKI A61N5/00. Sposob vvedeniya lekarstvennykh preparatov v zhivoy organism. № 3354461; Zayavleno 31.07.81. Opubl. 23.04.1983. Russian.
2. Amirkhanyan AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v stomatologii. Moscow–Tver': ООО «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.
3. Andreeva YV, KupeeV VG, Khadartsev AA. Lazerofores botoksa i karipazima v komplekse vosstanovitel'nogo lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa [Botox and laser phoresis karipazima in complex regenerative treatment of type 2 diabetes]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):68-9. Russian.

4. Antipov EV, Zarubina EG, Moskvina SV. Otsenka izmeneniya mikrotsirkulyatsii kozhi litsa posle vozdeystviya nizkointensivnym lazernym izlucheniem i lazeroforeza gialuronovoy kisloty po tekhnologii LAZMIK. *Morfologicheskie vedomosti*. 2011;2:78-80. Russian.
5. Belyaeva EA. Vosstanovitel'naya terapiya oslozhnennogo postmenopauzal'nogo osteoporoza pri komorbidnoy patologii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.
6. Belyaeva EA, Fedorishchev IA. Lazeroforez gialuronatsoderzhashchego gelya «Giasul'f» pri oslozhnennom postmenopauzal'nom osteoporoze. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(1):36-8. Russian.
7. Bekhtereva TD, Khadartsev AA, Soryagin AA, Vigdorichik VI, Kartashova NM, Naumova EM, Sazonov IA. Lazeroforez gialuronovoy i yantarnoy kislot v sporte vysshikh dostizheniy [Hyaluronic laser phoresis and succinic acids in the sphere of sports]. *Lazernaya meditsina*. 2004;8(3):246. Russian.
8. Brekhov EI, Buylin VA, Moskvina SV. Teoriya i praktika KVCh-lazernoy terapii. Tver', OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
9. Ganieva IM, Mulyukova GK. Izuchenie dinamiki ekzotsitoza i endotsitozasinapticheskikh vezikul v dvigatel'nom nervnom okonchani. *Vestnik RGMU*. 2005;42(3):162. Russian.
10. Geynits AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v kosmetologii i dermatologii. Moscow–Tver': Triada; 2010. Russian.
11. Geynits AV, Moskvina SV. Novye tekhnologii vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi: «VLOK+UFOK» i «VLOK-405». Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
12. Geynits AV, Moskvina SV, Achilov AA. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
13. Gerasimenko MY, Gerasimenko YA, Skovorod'ko CH. Fiziko-khimicheskie vozmozhnosti lazeroforeza mazey. *Lazernaya meditsina*. 2004;8(3):158. Russian.
14. Gerasimenko MY, Filatova EV, Stuchilov VA. Lazeroforez gelem Kontraktubeks v kompleksnom lechenii rubtsovykh deformatsiy. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2008;1:82-5. Russian.
15. Glebov RN. Biokhimiya membran: Endotsitoz i ekzotsitoz. Moscow: Vysshaya shkola; 1987. Russian.
16. Goryacheva AA. Sistemnyy analiz lechebno-vosstanovitel'nykh meropriyatii pri arterial'noy gipertenzii [dissertation]. Tula (Tula region); 2007. Russian.
17. Efanov OI, Dzanagova TF. Fizioterapiya stomatologicheskikh zabolevaniy. Moscow: Meditsina; 1980. Russian.
18. Zheleznyakova TA, Solonevich SV. Issledovanie zakonomernostey protsessa vvedeniya lekarstvennykh sredstv v organizm pod deystviem lazernykh poley razlichnykh tipov (Otchet o NIR № GR 20081451). Minsk: Belorusskiy gosudarstvennyy universitet; 2010. Russian.
19. Zhukov BN, Lysov NA, Moskvina SV. Eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya lazernogo izlucheniya pri autodermaplastike. *Lazernaya meditsina*. 2003;7(3-4):45-54. Russian.
20. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
21. Kalantaevskaya KA. Morfologiya i fiziologiya kozhi cheloveka. Kiev: Zdorov'ya; 1972. Russian.
22. Kapustina GM, Moskvina SV, Titov MN. Vnutrivennoe lazernoe obluchenie krovi (VLOK). *Medical-Marketing&Media*. 1996;24:20-1. Russian.
23. Kataev MR, Kupeev VG, Tagaev IR. Fitolazeroforez v gerontologii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2001;8(4):50-2. Russian.
24. Konchugova TV. Lazeroforez – perspektivy razvitiya metoda (kratkiy obzor literatury). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(3):289-95. Russian.
25. Korzhova VV, Doronin GL, Doroshina VY. Sochetannoe deystvie krasnogo i infra-krasnogo izlucheniya pri lechenii parodontita u zhenshchin. *Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Klinicheskoe i eksperimental'noe primenenie novykh lazernykh tekhnologiy»*. Moscow-Kazan'; 1995. Russian.
26. Kochetkov AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya bol'nykh tserebral'nym insultom. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
27. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii. Moscow–Tver': Triada; 2012. Russian.
28. Kravchenko VV. Obosnovanie sistemy differentsirovannogo primeneniya metodov fototerapii v komplekse s peloido- i farmakoterapiey pri zabolevaniyakh parodonta [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.
29. Kravchenko VV, Esina EA. Primenenie fotoforezakholisala v lechenii bol'nykh bystroprogressivnykh parodontitom. *Materialy vserossiyskogo nauchnogo foruma po vosstanovitel'noy meditsine, lechebnoy fizkul'ture, kurortologii, sportivnoy meditsine i fizioterapii «ReaSpoMed 2008»*. Moscow; 2008. Russian.
30. Krasnogorskaya VN. Sistema kompleksnogo lecheniya distroficheskikh zabolevaniy setchatki s lazernoy aktivatsiey diffuzii lekarstvennykh preparatov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie) [dissertation]. Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region); 2008. Russian.

31. Krechina EK, Maslova VV, Shidova AV, Moskvina SV. Srovnitel'naya otsenka vozdeystviya na mikrotsirkulyatsiyu nizkointensivnogo impul'snogo i nepreryvnogo lazernogo izlucheniya krasnogo i infrakrasnogo diapazonov spektra v kompleksnoy terapii khronicheskogo parodontita. *Lazernaya meditsina*. 2009;13(2):22-6. Russian.
32. Kruglova LS. Lekarsvennyy forez: nauchnoe obosnovanie i klinicheskoe primenenie. *Ekspiremental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2012;2:43-8. Russian.
33. Kruglova LS, Kotenko KV, Korchazhkina NB, Turbovskaya SN. *Fizioterapiya v dermatologii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 304 s. Russian.
34. Kuno Yas. *Perspiratsiya u cheloveka (Neoshchutimaya perspiratsiya, potootdelenie, vodno-solevoy obmen)*. Moscow: Izd. inostrannoy literatury; 1961. Russian.
35. Kupeev VG. *Diagnosticheskie i lechebno-vosstanovitel'nye tekhnologii pri sochetannoy patologii pozvonochnika, vnutrennikh organov i system [dissertation]*. Tula (Tula region); 2003. Russian.
36. Kupeev VG, Kupeeva EV, Timoshina NA. *Klinicheskaya effektivnost' i teoreticheskaya obosnovannost' lazeroforeza v lechenii serdechno-sosudistyykh patologiy. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2006;5:93-6. Russian.
37. Kupeev VG, Khadartsev AA, Troitskaya AA. *Tekhnologiya fitolazeroforeza [fitolazeroforeza Technology]*. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2001. Russian.
38. Lisenkova AM, Zheleznyakova TA, Kobak IA. *Lazernyye tekhnologii dlya effektivnogo transdermal'nogo vvedeniya lekarstvennykh preparatov v organism. Sbornik nauch. trudov 8 Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Lazernaya fizika i opticheskie tekhnologii»*. Tom 1. Minsk; 2010. Russian.
39. Maslovskaya SG, Gorbunov FE, Minenkov AA. *Primenenie fotoforezalidazy pri rubtsovo-spaechnom protsesse poyasnichno-kresttsovogo otdela na etape posleoperatsionnoy reabilitatsii bol'nykh so spondilogenymineyropatiami. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2002;1:29-30. Russian.
40. Minenkov AA. *Nizkoenergeticheskoe lazernoe izluchenie krasnogo, infrakrasnogo diapazona i ego ispol'zovanie v sochetannykh metodakh fizioterapii [dissertation]*. Moscow (Moscow region); 1989. Russian.
41. Mitrofanov IV. *Nemedikamentoznyye sposoby v komplekse vosstanovitel'nykh meropriyatii pri boleznnyakh parodonta [dissertation]*. Tula (Tula region); 2006. Russian.
42. Mikhaylov IN, Vinogradova EV. *Stroenie kozhi // Kozha: stroenie, funktsiya, obshchaya patologiya i terapiya*. Pod red. Chernukha AM, Frolova EP. Moscow: Meditsina; 1982. Russian.
43. Morrison AV, Utts SR, Zav'yalov AI, Myasnikova TD. *Magnitolazeroforez v etapnoy terapii akne. Materialy 35 Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Primenenie lazerov v meditsine i biologii»*. Khar'kov; 2011. Russian.
44. Moskvina SV. *K voprosu o mekhanizmaxh terapevticheskogo deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya (NILI). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(1):167-72. Russian.
45. Moskvina SV. *Lazernaya terapiya v dermatologii: vitiligo*. Moscow: NPLTs «Tekhnika»; 2003. Russian.
46. Moskvina SV. *Lazeroterapiya, kak sovremennyy etap gelioterapii (istoricheskii aspekt). Lazernaya meditsina*. 1997;1(1):44-9. Russian.
47. Moskvina SV. *Osnovy lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya»*. T. 1. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
48. Moskvina SV. *Printsipy postroeniya i apparaturnaya realizatsiya optiko-elektronnykh ustroystv na osnove impul'snykh poluprovodnikovyykh lazerov dlya mediko-biologicheskikh primeneniy [dissertation]*. Moscow (Moscow region); 2003. Russian.
49. Moskvina SV. *Sistemnyy analiz effektivnosti pravleniya biologicheskimi sistemami nizkoenergeticheskim lazernym izlucheniem [dissertation]*. Tula (Tula region); 2008. Russian.
50. Moskvina SV, Amirkhanyan AN. *Metody kombinirovannoy i sochetannoy lazernoy terapii v stomatologii*. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
51. Moskvina SV, Antipov EV, Zarubina EG, Ryazanova EA. *Effektivnost' kislородnogo obmena posle primeneniya lazeroforeza razlichnykh geley na osnove gialuronovoy kisloty. Vestnik esteticheskoy meditsiny*. 2011;10(3):48-55. Russian.
52. Moskvina SV, Buylina VA. *Vozmozhnyye puti povysheniya effektivnosti lazernoy terapii. Lazernaya meditsina*. 1999;3(2):32-44. Russian.
53. Moskvina SV, Geynits AV, Khazov MB, Fedorishchev IA. *Lazeroforez gialuronovoy kisloty i lazernyye antitsellyulitnyye programmy v kosmetologii (tekhnologiya LAZMIKO)*. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2010. Russian.
54. Moskvina SV, Zarubina EG, Antipov EV, Ryazanova EA. *Izmeneniya nekotorykh fiziologicheskikh pokazateley kozhi posle lazeroforeza razlichnykh geley na osnove gialuronovoy kisloty. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2011;4:49-55. Russian.
55. Moskvina SV, Zarubina EG, Lysov NA, Antipov EV. *Obosnovanie vozmozhnosti chreskozhnogo lazeroforeza biologicheskii aktivnykh veshchestv, primenyaemykh v meditsine i kosmetologii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011;18(1):79-83. Russian.

56. Moskvina SV, Konchugova TV. Obosnovanie primeneniya lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2012;5:57-63. Russian.
57. Moskvina SV, Kochetkov AV. Effektivnye metodiki lazernoy terapii. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
58. Moskvina SV, Minenkov AA. Mekhanizm perenosa lekarstvennykh veshchestv cherez kozhu metodom lazeroforeza. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010;5:78-84. Russian.
59. Moskvina SV, Minenkov AA. Mekhanizmy lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv, primenyaemykh v meditsine i kosmetologii. Lazernaya meditsina. 2012;16(4):41-4. Russian.
60. Moskvina SV, Minenkov AA, Konchugova TV. Mekhanizmy deystviya chreskozhnogo lazeroforeza s gialuronovoy kislotoy, obosnovanie optimal'nykh parametrov protsedury. Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya. 2011;3:519-24. Russian.
61. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Lazernaya terapiya v pediatrii. Moscow-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
62. Moskvina SV, Ryazanova EA. Lazerofores gialuronovoy kisloty i ob"ektivnye metody kontrolya ego effektivnosti. Lazernaya meditsina. 2012;16(1):42-5. Russian.
63. Moskvina SV, Ryazanova EA, Rummyantseva NG. Lazerofores, lazernaya biorevitalizatsiya, lipoliticheskaya i antitsellyulitnaya programmy LAZMIK. Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2012. Russian.
64. Moskvina SV, Khadartsev AA. KVCh-lazernaya terapiya [EHF-therapy laser]. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
65. Mufaged ML, Ivanchenko LP, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
66. Mukhina ES, Zhukova OV, Kruglova LS. Lazerofores i mikrotokovaya terapiya v korrektsii priznakov fotostareniya. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2013 [cited 2013 Nov 28];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4654.pdf>.
67. Nasedkin AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
68. Moskvina S.V. Russian Federation Patent RU №2456035. MPK A61N5/067, A61K31/728, A61P43/00. Sposob lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv. 2012. Russian.
69. Ponomarenko GN, Moskvina SV. Mnogofunktsional'naya elektroterapiya (MELT). Moscow–Tver': Triada; 2008. Russian.
70. Prikuls VF. Lekarstvennyy fotofores v vosstanovitel'nom lechenii bol'nykh khronicheskim generalizovannym paradontitom [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2009. Russian.
71. Raygorodskiy YM, Seryanov YV, Lepilin AV. Foreticheskie svoystva fizicheskikh poley i pribory dlya optimal'noy fizioterapii v urologii, stomatologii i oftalmologii. Saratov: Izd-vo Sarat. gos. un-ta; 2000. Russian.
72. Rak AV. Vliyaniye lazeroforeza na uroven' endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti. Ukrain'skiy stomatologicheskii al'manakh. 2013;1:38-41. Russian.
73. Ryzhevich AA, Solonevich SV, Zheleznyakova TA. Metody povysheniya effektivnosti lazeroforeza. Sbornik nauchnykh statey Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii i 19-y itogovoy nauchnoy sessii GGMU «Aktual'nye problemy meditsiny». V 4 t. Gomel': Gomel'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2010. Russian.
74. Ryazanova EA. Fizicheskie sposoby vosstanovitel'noy meditsiny v dermatokosmetologii [dissertation]. Tula (Tula region); 2007. Russian.
75. Ryazanova EA, Khadartsev AA. Lazerofores gialuronovoy kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noy terapii narusheniy funktsiy kozhi. Fundamental'nye issledovaniya. 2006;9:110-1. Russian.
76. Sazonov AS, Khadartsev AA, Belyaeva EA. Ustroystva dlya eksperimental'nykh issledovaniy lazeroforeza i elektroionoforeza [Devices for experimental studies and laser phoresis elektroionoforez]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):178-81. Russian.
77. Sipkin AM, Gerasimenko MY, Nikitin AA. Lazerofores «Koleteks-AGGDM» v posleoperatsionnoy reabilitatsii bol'nykh verkhnechelyustnym sinusitom. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2013;3:6-10. Russian.
78. Sorokina TE. Issledovanie elektrokhimicheskogo mekhanizma pronitsaemosti platsentarnykh membran po anionam antibiotikov v maloamplitudnykh fizicheskikh polyakh [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2000. Russian.
79. Fadeeva RS. «Karipain» v lazernoy terapii nevrologicheskikh zabolevaniy. Poliklinika. 2010;6:133. Russian.
80. Fedorova TA, Moskvina SV, Apolikhina IA. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
81. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii [No medication technology]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. Russian.

82. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatera v sochetanii s lazeroforezomfitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Koronatera combined with lazeroforezomfitomelanina with angina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(1):92-5. Russian.
83. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YK, Chukseeva YV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve [Medical and biological aspects of rehabilitation and recovery technologies in obstetrics]. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2013. Russian.
84. Khadartsev AA, Fudin NA, Moskvina SV. Elektrolazernayamiostimulyatsiya i lazeroforez biologicheski aktivnykh veshchestv v sporte (obzor) [Electrolazernayamiostimulation and laser phoresis of biologically active substances in sport (review)]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2016;2:59-67. Russian.
85. Khokhlova ZV. Fotoforezneyrotropnykh preparatov v kompleksnoy terapii bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian.
86. Khrykova AG. Lazernaya terapiya i novye perevyazochnye materialy v lechenii detey s verkhnechelyustnymi sinusitami [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2007. Russian.
87. Tsvetkova GM. Morfologiya normal'noy kozhi. Kozhnye i venericheskie bolezni. T. 1. Pod red. Skripkina YK, Mordovtseva VN. Moscow: Meditsina; 1999. Russian.
88. Chelovek. Mediko-biologicheskie dannye (Publikatsiya № 23 Mezhdunarodnoy komissii po radiologicheskoy zashchite). Kollektiv avtorov. Moscow: «Meditsina»; 1977. Russian.
89. Shtilerman AL. Lazernye gipotenzivnye i stimuliruyushchie metody lecheniya pervichnoy nestabilizirovannoy glaukomy [dissertation]. Krasnoyarsk (Krasnoyarsk region); 2003. Russian.
90. Erivantseva TN. Patentovanie metodiki lazeroforeza (obzor literatury). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Oct 25];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-4.pdf>. DOI: 10.12737/22333.
91. Belyaeva EA, Khadartsev AA, Fedorischev IA, Sazonov AS. Application of laser phoresis in complicated postmenopausal osteoporosis. Integr Med Int. 2016;3(1-2):17-23.
92. Carafoli E, Santella L, Brance D, Brisi M. Generation, control, and processing of cellular calcium signals. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2001;36(2):107-260.
93. Montagna W. The structure and function of skin. New York: Academic Press; 1962.
94. Plattner H, Braun C, Hentschel J. Facilitation of membrane fusion during exocytosis and exocytosis-coupled endocytosis and acceleration of «Ghost» detachment in Paramecium by extracellular calcium. A quenched-flow/freeze-fracture analysis. J. Membrane Biol. 1997;158:197-208.
95. Tammi R, Saamanen A-M, Maibach HI, Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. J Invest Dermatol. 1991;97(1):126-30.

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf> (дата обращения: 13.12.2016). DOI: 10.12737/23519.

УДК: 616-009

ПСИХИЧЕСКОЕ И ФИЗИЧЕСКОЕ В СОВРЕМЕННОЙ НАУЧНОЙ ПАРАДИГМЕ
(обзор литературы)

М.С. ТРОИЦКИЙ, В.Л. МАЛЫГИН, М.В. ПАНЬШИНА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, д. 92, Тула, 300028, Россия*

Аннотация. В обзоре представлено соотношение психического и физического с современных позиций. Определено соотношение взглядов Фрейда и современных исследователей в области физиологии и самоорганизации систем. Поскольку социальная, массовая психология позиционирует отдельных людей, как часть толпы, Фрейд отмечает независимость этого процесса только от численного, количественного момента. Начало образования такого первичного социального позыва он относит к семейному кругу. Мотивы, намерения и поступки отдельного человека, его отношения с близкими людьми, при определенных условиях, могут менять свой вектор, и индивид включается в человеческую толпу, «психологическую массу». Фрейд выделяет особенность такой «психологической массы», когда индивиды в массе приобретают коллективную душу. При этом исчезает их своеобразие, стирается индивидуальность. В массовости усредняется характер индивидуумов, у них появляются новые качества. Анонимность и безответственность толпы высвобождает ранее сдерживаемые инстинкты. Это наблюдается в современном социуме. Определены условия перехода индивидуумов, толпы – в организованную массу. Определена роль стресса в этих процессах. Дана характеристика патофизиологии стресса как баланса стрессогенных и антистрессовых механизмов. Представлен бинарный и тернарный механизмы управления функционированием систем организма. Установлена связь между деятельностью вегетативной нервной системой с процессами метаболизма, функционированием желез внутренней секреции, определены синтоксические и кататоксические программы адаптации, значимость фертильных факторов, как эндогенных синтоксिनнов. Определены основные предупредительные меры против возникновения стресса на этой основе. Обсуждены основные медико-биологические технологии диагностики и коррекции деятельности функциональных систем организма. Приведены данные по морфофункциональной основе сезонных аффективных расстройств, диагностике дистресса методами теории хаоса и самоорганизации систем.

Ключевые слова: Фрейд, психологическая масса, стресс, синтоксические и кататоксические программы адаптации, аффективные расстройства, профилактика стресса.

MENTALLY AND PHYSICALLY IN THE MODERN SCIENTIFIC PARADIGM
(literature report)

M.S. TROITSKIY, V.L. MALYGIN, M.V. PAN'SHINA

Tula State University, Medical University, Lenin Prospect, d. 92, Tula, 300028, Russia

Abstract. The review shows the relationship of mental and physical with modern positions. The correlation of Freud's views, and contemporary researchers in the field of physiology and self-organizing systems. Because the social, mass psychology positions individuals as part of the crowd, Freud notes that the independence of the process only on the numerical, quantitative point. Start the formation of such primary social urge it relates to the family circle. The motives, intentions and actions of the individual, his relationship with loved ones, under certain conditions, can change its vector, and the individual is included in the human crowd, "psychological weight". Freud identifies a feature of the "psychological weight" when individuals in weight gain collective psyche. This eliminates their originality, individuality erased. The mass averaged nature of individuals, they are new quality. Anonymity and irresponsible crowd earlier releases pent instincts. This is observed in modern society. The conditions for the transition of individuals, the crowd - an organized mass. The role of stress in these processes. The characteristics of the pathophysiology of stress as the balance of stress and anti-stress mechanisms. Presented binary and ternary control mechanisms functioning-ing systems of the body. The relationship between the activity of the autonomic nervous SIS theme with metabolic processes, the functioning of the endocrine glands, and identified sintoksicheskie katatoksicheskie adaptation program, the importance of fertility factors as endogenous sintoksinov. The main preventive measures against the occurrence of stress on this basis. Discussed basic biomedical diagnostic technologies and the correction of the functional systems of the body. The data on the basis of morphological and functional seasonal affective disorder, distress diagnosis methods of the theory of chaos and self-organizing systems.

Key words: Freud, the psychological weight, stress, and sintoksicheskie katatoksicheskie adaptation program, affective disorders, stress prevention.

В 1921 г. Зигмунд Фрейд опубликовал работу «Психология масс и анализ человеческого Я», в которой были изложены актуальные для современного мира положения. Поведение человека в межличностных и межгосударственных отношениях, обусловленное изменением геополитики, подчас вызывает непонимание и требует непредвзятой оценки.

Совмещение психологии личности и социальной психологии обусловлено обязательным присутствием «другого» – образца, объекта, помощника или противника – в психической жизни человека. Противопоставление социальных и душевных процессов (аутистических по Блейлеру) является составной частью психологии личности, неотделимой от массовой психологии [37].

Поскольку социальная, массовая психология позиционирует отдельных людей, как часть толпы, «в известное время и для определенной цели», организующихся в массу, Фрейд подчеркивает независимость этого процесса только от численного, количественного момента. Начало образования такого первичного социального позыва может быть найдено даже в семейном кругу. Мотивы, намерения и поступки отдельного человека, его отношения с близкими людьми, при определенных условиях, вдруг меняют свой вектор, и индивид включается в человеческую толпу, «психологическую массу». Фрейд, ссылаясь на Ле Бона, выделяет особенность такой «психологической массы»: индивиды, независимо от образа жизни, степени интеллигентности, включаясь в массу, приобретают коллективную душу, обуславливающую коренное изменение мыслей, чувств и поступков отдельного человека. При этом исчезает его своеобразие, стирается индивидуальность, на смену психической надстройке приходит бессознательный базис. В массовости усредняется характер индивидуумов, у них появляются новые качества. Анонимность и безответственность масс высвобождает ранее сдерживаемые инстинкты, снижается чувство совести, критичности, усиливается «заражаемость», когда действия и чувства отдельного человека подчиняются интересам толпы, вплоть до жертвенности. Такая внушаемость является явлением, противоположным качествам отдельного человека.

В настоящее время под «бессознательным субстратом», обуславливающим сознательные действия, мы понимаем генетически обусловленные факторы. А внушаемость обусловлена гипносуггестивным воздействием толпы и ее предводителей (вождей), являющихся, как правило, харизматическими личностями. В силу взаимодействия «неистовство масс еще непреодолимее, чем у гипнотизированного». В современном обществе такое психологическое воздействие многократно усиливается в результате императивного влияния средств массовой информации (пресса, радио, кино, телевидение, интернет), т.е. информационного воздействия, зависящего от новых IT-технологий. Внушающее влияние массы порождает аффективное состояние, обусловленное энергией первичных позывов, обобщенных в понятии любви, относящемся к самой личности, к родителям, детям, к дружбе и пр. Такое расширенное понятие любви, по Фрейду, относится и половая любовь в «Эросе» Платона, и прославление любви в послании апостола Павла к Коринфянам. Сущность массовой души им представляется как эмоциональные связи (любобные отношения), объединяющие в массе отдельных индивидуумов. По МакДугаллу в простейшем случае – масса (*group*) не имеет, или почти не имеет, никакой организации, и ее можно назвать толпой (*crowd*).

Обратимся к цитатам [цит. по 37]. Толпа «...в своих действиях всегда готова к крайностям...опрометчива в суждениях и способна воспринимать лишь простейшие и наименее совершенные выводы и аргументы, массу легко направлять, она лишена самосознания, самоуважения и чувства ответственности, но дает сознанию собственной мощи толкать ее на такие злодеяния, каких мы можем ожидать лишь от абсолютной и безответственной власти». В массе человек «обладает спонтанностью, порывистостью, дикостью, а также энтузиазмом и героизмом примитивных существ». «Масса импульсивна, изменчива, возбуждима...Импульсы, которым повинуются масса, могут быть, смотря по обстоятельствам, благородными или жестокими, героическими или трусливыми, но во всех случаях они столь повелительны, что не дают проявляться не только личному интересу, но даже инстинкту самосохранения... Она чувствует себя всемогущей, у индивида в массе исчезает понятие невозможного». «Масса немедленно доходит до крайности, высказанное подозрение сразу же превращается у нее в непоколебимую уверенность, зерно антипатии – в дикую ненависть». «Тот, кто хочет на нее влиять, не нуждается в логической проверке своей аргументации, ему подобает живописать ярчайшими красками, преувеличивать и всегда повторять то же самое. Так как масса в истинности или ложности чего-либо не сомневается и при этом сознает свою громадную силу, она столь же не терпима, как и подвластна авторитету. Она уважает силу, добротой же, которая представляется ей лишь разновидностью слабости, руководствуется лишь в незначительной мере. От своего героя она требует силы, даже насилия... У масс могут сосуществовать и согласовываться самые противоположные идеи, без того чтобы из их логического противоречия возник конфликт...И, наконец, массы никогда не знали жажды истины. Они требуют иллюзий, без которых они не могут жить».

Современное состояние межпопуляционных отношений между Украиной, Европейским союзом, США и Россией – подтверждает актуальность и определенную закономерность в суждениях, высказанных в прошлом веке.

Однако толпа обладает способностью к самоорганизации, как и все сложные хаотические человекомерные системы, *complexity* [19, 20]. Кроме того, выделены некоторые условия для перехода толпы в организованную массу.

Во-первых – это постоянство состава массы: нахождение индивидуумов в массе продолжительное время, создание внутри массы должностей, которые занимают периодически сменяемые друг друга лица.

Во-вторых – создание у индивидуума позитивного эмоционального отношения к массе, как к целому.

В-третьих – взаимодействие массы с другими (сходными и даже отличными от нее) образованиями (массами), с возможностью соперничества друг с другом.

В-четвертых – наличие традиций и обычаев, обеспечивающих межличностные отношения в массе.

В-пятых – создание в массе подразделений, специализирующих и дифференцирующих деятельность отдельного индивидуума.

Для организации массы, таким образом, необходимо активировать те качества личности, которые определяли ее своеобразие (самосознание, привычки, традиции, соперничество с другими), но были приглушены при включении в неорганизованную толпу (*crowd*).

Личность в современном мире испытывает различного рода стрессорные воздействия (психоэмоциональные, техногенные и др.) Стресс, как неспецифическая реакция организма на ситуацию, требует адаптацию функциональных систем к стрессорным агентам. Негативные, как и психологически благоприятные события – требуют адаптивных затрат и, следовательно, являются стрессорными [30, 44, 45]. Критические ситуации обуславливают дистресс, переживаемый как горе, несчастье, истощение сил и ведут к нарушениям адаптации, препятствует самоактуализации личности. Стресс, фрустрация, конфликт, кризис – обуславливают их преодоление через адаптацию к ним. Выраженность реакции на стресс зависит от пола, возраста, структуры личности, уровня социальной поддержки, других обстоятельств. В случае низкой устойчивости к стрессу, (кроме повседневного психоэмоционального), велика вероятность развития болезни. При этом нарушаются профессиональная деятельность, социальные функции, что позиционируется, как расстройство адаптации. Развитие заболевания осуществляется через 2-3 месяца после воздействия стрессора. Отмечается разнообразие клинических проявлений адаптивных расстройств. Особо значимы психопатологические симптомы и связанные с ними вегетативные расстройства. Неадекватный стрессу вегетативный ответ – основа многих психосоматических расстройств. Вегетативный ответ на психоэмоциональный стресс определяет стрессзависимые заболевания, он также может быть триггером соматического заболевания, психосоматических болезней. С течением заболевания вегетативные нарушения становятся полисистемными. Нарушается сон, появляется трудность засыпания, сон становится чутким и поверхностным, часты ночные пробуждения, развивается астенический симптомокомплекс, раздражительность, нейроэндокринные нарушения [47].

Признаки стресса – это также ошибки восприятия, снижение концентрации внимания, грубые нарушения правил социума, снижение порога реакций, раздражительность, нарушается координация движений. Возникает чувство усталости в ногах, появляются сбои дыхания и сухость во рту, реализуется тенденция ухода от борьбы, отказ от сотрудничества с другими людьми в социуме. Как физиологические, так и психические компоненты могут быть сильными стрессорами. Стрессором является отношение личности к ситуации, которая, в зависимости от отношения к ней, может оказаться стрессором. Важна роль психологических мотивационных факторов.

Физиологически обусловлена положительная корреляция между интенсивностью эмоционального возбуждения, выделением катехоламинов (адреналина и норадреналина) с мочой. Физиологические исследования подтвердили, что психические стрессоры вызывают увеличение выделения катехоламинов. Животные, в сравнении с человеком, легче переносят стрессовые ситуации, поскольку они немедленно используют стрессовую энергию на реализацию физических реакций, связанных с бегством или нападением. Человек этой возможности не всегда имеет, и его физиологические системы при длительном воздействии стрессорного агента истощаются, что может привести к болезни. Определен стресспротекторный эффект *синтоксинов*, контролируемый *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой* вместе с *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой* и *ГАМК-допаминергической системой* [22, 35, 40].

Баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов, регулируется реципрокным взаимодействием *синтоксических* (СПА) и *кататоксических программ адаптации* (КПА). Включение КПА при действии раздражителей большой силы активирует *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему*, при этом вырабатывается энергия, мобилизуемая адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами при усиленном распаде жиров и белков (глюконеогенез), с одновременной депрессией антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и активацией иммуногенеза. Одновременно запускаются СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя и сдерживание активности КПА. Это осуществляется через активацию холинореактивных структур мозга за счет *синтоксинов*, вырабатываемых в репродуктивных органах – *фертильных факторов*. При этом тормозится энергогенез, активируются антиоксидантная и противосвертывающая системы крови с явлениями иммуносупрессии, восста-

навливаются гомеостатические параметры. Этими механизмами объясняется фазность стрессовой реакции, общего адаптационного синдрома [44, 45].

Преодоление стресса обусловлено применением реабилитационно-оздоровительных технологий. Дана характеристика эффективности немедикаментозных способов воздействия при электролазерной миостимуляции, рефлексотерапии, гирудотерапии, биорезонансной терапии, тепло-холодовых воздействиях, низкоэнергетического лазерного излучения, фитотерапии, гомеопатии, лечебной физкультуры, электромагнитного излучения, разгрузочно-диетической терапии [32, 35, 37, 39, 47].

Обсуждены инновационные медико-биологические технологии диагностики и коррекции деятельности функциональных систем при проведении реабилитационных и оздоровительных процедур. На основе системного анализа психофизиологической и социальной адаптации человека определены принципы антистрессовых профилактических программ. Выявлены мануальные, диагностические, реабилитационные и восстановительные возможности использования лазерофореза биологически активных веществ, установлена информационная значимость системы крови и других биологических жидкостей. С позиции теории функциональных систем дана характеристика комплексной программы оценки результативной деятельности с учетом психофизиологического состояния и функциональных возможностей организма человека, в том числе индивидуальных тепло-холодовых процедур и физических нагрузок с коррекцией микроэлементного состава крови и витаминообеспеченности [33, 42, 48].

П.К. Анохин (1970) рекомендовал для суждения о состоянии человека ориентироваться на *три параметра*: психическое возбуждение, показатель биоэнергетики и показатель двигательного навыка. Условием высокой результативности профилактики стресса он считал согласование в динамике трёх показателей: уровня психического возбуждения *эмоции, энергетики и движения*. Поэтому динамика состояния спортсменов в экстремальных условиях соревновательной деятельности определяется при одномоментной регистрации показателей психической сферы, уровня энергетических процессов функциональной сферы, уровня стабильности двигательного навыка.

Психическое напряжение может вызывать: несостоятельность психической подготовленности к требованиям общества, неожиданная «аварийность» (неожиданная неудача и т.п.). Отмечаются ситуации, обусловленные нежелательными действиями других лиц (их недоброжелательностью, обидой со стороны чинowników, успехами других) [25, 28].

Тенденция к предупреждению неудачи способствует возникновению отрицательного эмоционального возбуждения, появлению страха перед неудачей, отмечается чрезмерное эмоциональное возбуждение, с тревогой, порождающей чувство неуверенности [11].

Если при физическом стрессе наблюдаются в основном физиологические реакции на мышечную нагрузку, то эмоциональный стресс обуславливается значимостью служебной деятельности, результативностью мнимых и реальных противников по жизненным ситуациям и т.п. *Психоэмоциональный стресс* (ПС) в условиях нормы может способствовать мобилизации функциональных ресурсов человеческого организма и достижению высоких служебных и общественных результатов [10, 29, 36]. Разновидностью ПС является экзаменационный стресс, которому подвержены практически все студенты ВУЗов, и спортивный стресс [26].

Описан *бинарный* (синтоксический и кататоксический), а также *тернарный* механизмы (синтоксический, кататоксический и ГАМК-допаминергический) управления функционированием систем организма человека. Разнонаправленные процессы энергетического обмена в клетке порождает колебательные, реципрокные, антагонистические процессы, которые играют важную роль в регуляции функций, обеспечивая цикличность работы системы метаболизма, осцилляции, биологические ритмы разных уровней. Системность механизмов адаптации включает как антагонистические, так и содружественные процессы в организме. Установлена связь деятельности вегетативного отдела нервной системы с процессами метаболизма, характеризующаяся взаимодействием стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем, обуславливающая наличие противоположных стратегий – резистентности и толерантности, активности и покоя, анаболизма и катаболизма. Выявлены особенности действия катехоламинов и ацетилхолина, механизмы их продукции и участия в обменных процессах, в том числе в активности ГАМК-эргической системы через обмен янтарной кислоты [12-14, 27].

Определено взаимодействие *кортикотропина* (АКТГ) и кортизола, их синхронного колебания – с активностью симпатической нервной системы. Кортизол обеспечивает: увеличение содержания в крови лейкоцитов и эритроцитов, нейтрофилез, гипергликемию, активацию гликолиза и избыток пирувата в крови, усиление глюконеогенеза, катаболизма белков и увеличение аминокислот в крови, торможение утилизации глюкозы, повышение артериального давления, устойчивости к инсулину, гиперхолестеринемии и гиперфосфолипидемии, гипотриглицеридемии, угнетение секреции «воспалительных» цитокинов. Аналогичны эффекты глюкокортикостероидов, непосредственно участвующих в синтезе *метилтрансферазы* (катализатора адреналина), ингибирующих активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (прооксидантный эффект), индуцирующих апоптоз клеток в дофамин-чувствительных нейронах. Гипертензивный эффект реализуется через ренин-ангиотензиновую систему через повышение

концентрации ренина и ангиотензина II. *Ангиотензин II* – синергист катехоламиновых эффектов, индуцирует повышение *эндотелина* в 3 раза, стимулирует глюконеогенез, участвуя в регуляции гомеостаза глюкозы. Эндогенные медиаторы, полипептиды *цитокины* делятся на провоспалительные и противовоспалительные, хотя влияние их более сложное. Так *интерлейкины (ИЛ)* 1, 4, 6, 10 относятся к цитокинам, действующим в рамках активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (КПА), а ИЛ 2, 12 – в рамках активности парасимпатического отдела (СПА). При этом цитокины, синтезирующиеся *T-хелперами (Th-1)* – ИЛ-2 и *гамма-интерферон* – угнетают созревание популяции хелперов *Th-2*, продуцирующих ИЛ 1, 4, 5, 6, 10, а баланс между созреванием *Th-1* и *Th-2* поддерживается балансом гормонов – кортизолом и дегидроэпиандростероном. Формируют адаптацию также медиаторы: *серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, аминокислоты (глутаминовая кислота, глицин)*.

Меняется состояние свертывающей и противосвертывающей систем, электролитного состава и форменных элементов крови, иммунной системы, окислительных процессов. При активации СПА и КПА задействуется соответствующий блок (синтоксический или кататоксический), но их реципрокные отношения направлены на достижение глобальной цели всего организма – гомеостаза и выживания. Процессы саморегуляции при этом могут быть (при помощи тех или иных внешних воздействий, активирующих необходимые программы адаптации) видоизменены и направлены на достижение предсказуемого результата.

В рамках *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* объединены следующие подсистемы: *вегетативная нервная система* (симпатический отдел – катехоламины); *эндокринная система* (АКТГ, кортизол, глюкокагон, эндотелин, эстрогены, кортиколиберин); *система гемокоагуляции* (свертывающая система, тромбосан A_2); *иммунная система* (иммуноактивирующие механизмы, $CD8^+$); *окислительные процессы* (оксидантная система); *ферменты, пептиды, цитокины, медиаторы, аминокислоты, липопротеиды и пр.* (Ангиотезин II, эритропоэтин, ЛПНП, ЛПОНП, ИЛ-1, 4, 6, 10, лейкотриен B_2 , простагландины F_2, D_2, H_2 , ЛДГ, КФК, дофамин, сурфактант, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин, эндотелин, ФНО- α (фактор некроза опухоли), плацентарный α -микроглобулин); *форменные элементы крови, клетки* (остеокласты, нейтрофильные лейкоциты, *T*-хелпер 2 клетки); *микроэлементы* (натрий, железо, медь, кальций) [24, 30].

В развитии *стресса* установлена важная роль *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы*, представленная подсистемами: *вегетативной нервной системой* (парасимпатический отдел – ацетилхолин); *эндокринной системой* (соматолиберин, гормон роста, меланотонин, тироксин, трийодтиронин, инсулин, тестостерон, прогестерон); *системой гемокоагуляции* (противосвертывающая система, антитромбин III); *иммунной системой* (механизмы иммуносупрессии, $CD3^+, CD20^+, CD16^+$); *окислительными процессами* (антиоксидантная система); *ферментами, пептидами, цитокинами, медиаторами, аминокислотами, липопротеидами и пр.* (оксид азота, вещество P, *вазоактивный интестинальный пептид*, серотонин, простагландин E_1 и E_2 , простаглицлин, предсердный натрийуретический пептид, γ -интерферон, ИЛ-2, 12, ГАМК, глицин, энкефалины, β -эндорфин, нейропептиды, *белок теплового шок (HSP-70)*, α_2 -микроглобулин *фертильности (АМГФ)*, *трофобластспецифический β -гликопротеин (ТБГ)*, *хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)*, *плацентарный лактоген человека (ПЛЧ)* [8, 43].

Включение КПА при действии раздражителей большой силы, сопровождается активацией *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, приводящей к выработке энергии, мобилизуемой адреналином, норадреналином и глюкокортикоидами, через усиленный распад жиров и белков (глюконеогенез). Одновременно отмечается депрессия антиоксидантных и противосвертывающих механизмов крови и явления активации иммуногенеза. При превышении определенных пределов это может привести к гибели организма. Поэтому, одновременно с активацией КПА, запускаются и СПА, направленные на ослабление эффекта действия сильного раздражителя. При этом вместо дальнейшего усиления ответной реакции на экстремальный раздражитель, организм его ослабляет, поскольку от активности этой реакции зависит дальнейшая жизнь. Активность КПА начинает сдерживаться, что осуществляется включением СПА, запускающих активацию холинореактивных структур мозга за счет постоянно присутствующих в крови синтоксинов, вырабатываемых в репродуктивных органах (АМГФ и др. так называемых *фертильных факторов*). Эта группа биологически активных веществ необходима для протекания нормального репродуктивного цикла через сдерживание КПА, тормозящих развитие беременности. Потребляющиеся в начальный период стресса, они начинают активно вырабатываться активизирующейся *гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системой* по механизму обратной связи, приводящей к выбросу в кровоток синтоксинов (АМГФ), которые, через холинореактивные структуры гипоталамуса тормозят энергетический, активируют антиоксидантную и противосвертывающую систему крови с явлениями иммунодепрессии, то есть притормаживают активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы*, способствуя восстановлению гомеостатических параметров. Активностью репродуктивной системы в динамике стрессорного воздействия можно объяснить развитие всех трех фаз общего адаптационного синдрома [7, 31, 44].

В современной жизни приходится часто сталкиваться с сезонными аффективными расстройствами, имеющими определенную физиологическую подоплеку и определенные морфофункциональные характеристики. Определена роль эпифиза (через мелатонин) и стриатума в возникновении депрессивных

расстройств [2, 3, 6, 23], а также дорсальных ядер шва (через серотонин) [14, 18, 22]. Установлена роль супрахиазматических ядер в синхронизации биологических ритмов [9, 35], определены признаки эндогенной депрессии [3-5, 21]. Выявлено, что внешний контроль активности супрахиазматических ядер гипоталамуса чередованием дозированного освещения и темноты – оптимизирует деятельность компенсаторных механизмов.

Исходя из принципов теории хаоса и самоорганизации систем в оценке состояния организма человека, для раннего определения вероятности возникновения дистресса – в последние годы используются методы многомерных фазовых пространств, расчета межаттракторных расстояний [1, 15-18, 34, 41, 46].

Литература

1. 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.
2. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С.. 1991. Т. 91, №6. С. 108–112.
3. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения // Журнал высшей нервной деятельности им. Павлова И.П. 1996. Т.46, №1. С. 15–22.
4. Арушанян Э.Б., Бейер Э.Б. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организации суточного периодизма. В кн.: Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х, 2000. 488 с.
5. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения // Успехи физиологических наук. 2001. Т. 32, №1. С. 79–95.
6. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Стриатные дофаминергические механизмы и специфическая активность антидепрессантов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994. Т. 57, №3. С. 60–64.
7. Белевитин А.Б., Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Еськов В.М., Зилов В.Г., Карасева Ю.В., Кидалов В.Н., Купеев В.Г., Лобзин Ю.В., Макеев Б.Л., Морозов В.Н., Морозова В.И., Несмеянов А.А., Никитин А.Э., Панов П.Б., Потоцкий В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Хапкина А.В., Хижняк Е.П., Цыган В.Н., Четкин А.В. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Тула, 2009. Т. 1. 256 с.
8. Брагинский М.Я., Бурыкин Ю.Г., Дрожжин Е.В., Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Куяров А.А., Майстренко Е.В., Пашнин А.С., Филатова О.Е., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Шумилов С.П. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 9. Биоинформатика в изучении физиологических функций жителей Югры. Самара, 2010. 196 с.
9. Вирт-Джастис А. Хронобиология и аффективные расстройства // Диалоги в клинической нейронауке. 2003. Т. 5, №4. С. 315–325.
10. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации // Российский медицинский журнал. 2009. №11. С. 789.
11. Гребнева Е.Н. Динамика адаптационных процессов при действии стрессового фактора различной модальности // Ученые записки Крымского федерального университета им. Вернадского В.И. Биология. Химия. 2008. Т. 21, №3. С. 48–56.
12. Гусак Ю.К., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Хадарцев А.А., Хапкина А.В., Чукеева Ю.В. Стимулирование синтоксических и кататоксических программ адаптации при действии на гипоталамус естественных синтоксинов и кататоксинов // Вестник новых медицинских технологий. 2002. №1. С. 56–60.
13. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкидстероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–84.
14. Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Морозов В.Н., Морозова В.И., Наумова Э.М., Хадарцев А.А. Фитоэкидстероиды и фертильные факторы как активаторы синтоксических программ адаптации // Вестник новых медицинских технологий. 2005. № 2. С. 82–85.
15. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 336.
16. 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.
17. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардиоинтервалов у трех возрастных групп представителей коренного и пришлого населения Югры // Успехи герон-

толдогии. 2016. Т. 29, №1. С. 44–51.

18. 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.

19. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Фрактальная динамика поведения человеко-мерных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 330–331.

20. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Филатов М.А. Complexity – особый тип биомедицинских и социальных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 17–22.

21. Заморский И.И., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиологических наук. 2003. Т. 34, №4. С. 37–53.

22. Карпман В.Л., Любина Б.Г. Динамика кровообращения у спортсменов. М., 1982.

23. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал Невропатологии и психиатрии им. Корсакова С.С. 2007. Т. 107, №6. С. 79–83.

24. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., Гонгарев С.Н., Хадарцева К.А., Иванов Д.В., Антонишкис Ю.А., Зуев В.М., Дармограй В.Н., Карасева Ю.В., Субботина Т.И., Гусак Ю.К., Яшин С.А., Морозова В.И., Савин Е.И. Диверсификация результатов научных открытий в медицине и биологии. Том 3 / Под ред. Хадарцева А.А., Несмеянова А.А., Гонгарева С.Н. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2012. 186 с.

25. Минин В.В., Минина Е.Н. Возможности коррекции психосоматического здоровья школьников 11-13 лет при занятии боксом // Физическая культура, воспитание, образование, тренировка. 2015. №6. С. 44–48.

26. Минина Е.Н. Новые методологические подходы в исследовании эффективности управления адаптационными процессами. В сб.: Научная интеграция. Сборник научных трудов. 2016. С. 281–292.

27. Минина Е.Н. Новый подход в изучении взаимосвязи функциональной подготовленности и электрогенеза у спортсменов с использованием эталонного кардиоцикла // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 1-8. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4931.pdf> (Дата обращения: 03.07.2014). DOI: 10.12737/5950.

28. Минина Е.Н., Минина В.В. Функциональные особенности кардиогемодинамики и ее регуляции у боксеров-любителей 30-35 лет разной квалификации // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2015. Т. 127, №9. С. 132–138.

29. Минина Е.Н., Файнзильберг Л.С. Фазовый портрет одноканальной экг в оценке функциональных резервов сердечно-сосудистой системы // Вестник новых медицинских технологий. 2014. Т. 21, № 3. С. 22–26. DOI: 10.12737/5891

30. 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.

31. Олейникова М.М., Хритинин Д.В., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Хадарцев А.А., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

32. Олейникова М. М., Хадарцев А.А. Теория и практика восстановительной медицины. Том IV. Психосоматические расстройства при кардиоваскулярной патологии: Монография / Под ред. Олейниковой М.М. и Хадарцева А.А. Тула–Москва, 2005. 284 с.

33. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 3. С. 99.

34. Сидорова И.С., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Морозов В.Н., Сапожников В.Г., Хритинин Д.Ф., Волков В.Г., Глотов В.А., Гусейнов А.З., Карасева Ю.В., Купеев В.Г., Гусак Ю.К., Папшев В.А., Гранатович Н.Н., Рачковская В.А., Руднева Н.С., Сергеева Ю.В., Тутаява Е.С., Хапкина А.В., Чибисова А.Н. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 4. Обработка информации, системный анализ и управление (общие вопросы в клинике, в эксперименте): Монография. / Под ред. Хадарцева А.А. и Еськова В.М. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 238 с.

35. Симуткин Г.Г. Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституционные и хронобиологические аспекты). Томск: Изд-во Томского университета, 2005. 360 с.

36. Файнзильберг Л.С., Минина Е.Н. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы по величине разброса фазовых траекторий одноканального ЭКГ // Кибернетика и вычислительная техника. 2014. №1. С. 5–19.

37. Фрейд З.Я. Я и Оно: Сочинения. М.: Изд-во Эксмо; Харьков: Изд-во Фолио, 2003. 864 с.

38. Фудин Н.А., Судаков К.В., Хадарцев А.А., Классина С.Я., Чернышов С.В. Индекс Хильдебрандта как интегральный показатель физиологических затрат у спортсменов в процессе возрастающей

этапно-дозированной физической нагрузки // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 3. С. 244–247.

39. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.

40. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.

41. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Козырев К.М., Гонтарев С.Н. Медико-биологическая теория и практика: Монография / Под ред. Тыминского В.Г. Тула: Изд-во ТулГУ – Белгород: ЗАО «Белгородская областная типография», 2011. 231 с.

42. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксева Ю.В., Панышина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

43. 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.

44. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопсихология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

45. 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. № 4 (часть 2). С. 371–375.

46. Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Джумагалиева Л.Б., Гудкова С.А. Понятие трех глобальных парадигм в науке и социумах // Complexity. Mind. Postnonclassic. 2013. № 3. С. 35–45.

47. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378.

48. Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в спорте. Москва: Изд-во «Известия», 2011. 460 с.

49. Emsley R., ChB MB. The impact of sleep disorders on the course of depression // Medico-graphia. 2005. V. 27, №5. P. 273–278.

References

1. Adaykin VI, Braginskiy MY, Es'kov VM, Rusak SN, Khadartsev AA, Filatova OE. Novyy metod identifikatsii khaoticheskikh i stokhasticheskikh parametrov ekosredy [A new method for identification of chaotic and stochastic parameters of ecological environment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;2:39-40. Russian.

2. Arushanyan EB. Epifiz i depressiya [Epiphysis and depression]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova SS. 1991;91(6):108-12. Russian.

3. Arushanyan EB. Kompleksnoe vzaimodeystvie suprachiazmaticheskikh yader gipotalamusa s epifizom i polosatym telom – funktsional'no edinaya sistema regulyatsii sutochnykh kolebaniy povedeniya [The complex interaction of the hypothalamic suprachiasmatic nuclei with the pineal gland and the striatum - a functionally unified system of regulation of diurnal variations of Conduct]. Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti im. Pavlova IP. 1996;46(1):15-22. Russian.

4. Arushanyan EB, Beyer EB. Supraikhiatzmaticheskie yazhra gipotalamusa i organizatsii sutochnogo periodizma [Suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, and the organization of the daily periodizma]. V kn.: Komarov FI, Rapoport SI. Khronolbiologiya i khronomeditsina. Moscow: Triada-Kh; 2000. Russian.

5. Arushanyan EB, Beyer EV. Mesto gippokampa v bioritmologicheskoy organizatsii povedeniya [Location of the hippocampus in the organization of behavior biorhythmological]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2001;32(1):79-95. Russian.

6. Arushanyan EB, Shchetinin EV. Striatnye dofaminergicheskie mekhanizmy i spetsificheskaya aktivnost' antidepreesantov [Striatal dopaminergic mechanisms and the specific activity of antidepressants]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 1994;57(3):60-4. Russian.

7. Belevitin AB, Gusak YK, Darmogray VN, Es'kov VM, Zilov VG, Karaseva YV, Kidalov VN, Kuppeev VG, Lobzin YV, Makeev BL, Morozov VN, Morozova VI, Nesmeyanov AA, Nikitin AE, Panov PB, Pototskiy VV, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Khapkina AV, Khizhnyak EP, Tsygan VN, Chetkin AV. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tula; 2009. Russian.

8. Braginskiy MY, Burykin YG, Drozhzhin EV, Es'kov VM, Es'kov VV, Kozlova VV, Kuyarov AA, Maystrenko EV, Pashnin AS, Filatova OE, Filatov MA, Filatova DY, Khadartsev AA, Khadartseva KA, Shumilov SP. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 9. Bioinformatika v izuchenii fiziologicheskikh funktsiy zhiteley Yugry [System analysis, management and processing of information in biology and medicine]. Samara; 2010. 196 s. Russian.
9. Virt-Dzhastis A. Khronobiologiya i affektivnye rasstroystva [Chronobiology and mood disorders]. Dialogi v klinicheskoy neyronauke. 2003;5(4):315-25. Russian.
10. Vorob'eva OV. Stress i rasstroystva adaptatsii [Stress and adjustment disorders]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2009;11:789. Russian.
11. Grebneva EN. Dinamika adaptatsionnykh protsessov pri deystvii stressovogo faktora razlichnoy modal'nosti [The dynamics of adaptation processes under the influence of stress factors of different modalities]. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. Vernadskogo VI. Biologiya. Khimiya. 2008;21(3):48-56. Russian.
12. Gusak YK, Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Khadartsev AA, Khapkina AV, Chukseeva YV. Stimulirovanie sintoksicheskikh i katatoksicheskikh programm adaptatsii pri deystvii na gipotalamus estestvennykh sintoksinov i katatoksinov [Promote sintoksicheskikh and katatoksicheskikh adaptatsii programs at deystvii on the hypothalamus and natural sintoksinov katatoksinov]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;1:56-60. Russian.
13. Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and fertility factors such as activators sintoksicheskikh adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-4. Russian.
14. Darmogray VN, Karaseva YV, Morozov VN, Morozova VI, Naumova EM, Khadartsev AA. Fitoekdisteroidy i fertil'nye faktory kak aktivatory sintoksicheskikh programm adaptatsii [Phytoecdysteroids and fertility factors such as activators sintoksicheskikh adaptation programs]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2005;2:82-5. Russian.
15. Dudin NS, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem – al'ternativa teorii Lyapunova [New approaches in the theory of stability of biological systems - alternative to the theory of Lyapunov]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:336. Russian.
16. Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DY. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhattrakornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kineziterapii [system synthesis method based on the calculation of distances mezhattrakornykh in the hypothesis of uniform and non-uniform distribution in the study of the effectiveness of kinesitherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;3:106-10. Russian.
17. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Vokhmina YV. Khaoticheskaya dinamika kardiointervalov u trekh vozrastnykh grupp predstaviteley koren'nogo i prishlogo naseleniya Yugry [Chaotic dynamics of cardio in three age groups, the representatives of the radical and alien population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2016;29(1):44-51. Russian.
18. 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 [The use of statistical techniques and methods of multidimensional phase spaces in assessing the chaotic dynamics of human neuromuscular system parameters in terms of acoustic effects]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;2:6-10. Russian.
19. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Fraktal'naya dinamika povedeniya cheloveko-mernykh system [Fractal dynamics of human behavior-dimensional systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:330-1. Russian.
20. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Filatov MA. Complexity – osoby ty tip biomeditsinskikh i sotsial'nykh system [Complexity –special type biomeditsinskikh and social systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;1:17-22. Russian.
21. Zamorskiy II, Pishak VP. Funktsional'naya organizatsiya fotoperiodicheskoy sistemy golov'nogo mozga [Functional organization photoperiodic system of the brain]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2003;34(4):37-53. Russian.
22. Karpman VL, Lyubina BG. Dinamika krovoobrashcheniya u sportsmenov [circulatory dynamics in athletes]. Moscow; 1982. Russian.
23. Kochetkov YA. Melatonin i depressiya [Melatonin and Depression]. Zhurnal Nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova SS. 2007;107(6):79-83. Russian.
24. Lobzin YV, Es'kov VM, Morozov VN, Nesmeyanov AA, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Yashin AA, Gontarev SN, Khadartseva KA, Ivanov DV, Antonishkis YA, Zuev VM, Darmogray VN, Karaseva YV, Subbotina TI, Gusak YK, Yashin SA, Morozova VI, Savin EI. Diversifikatsiya rezul'tatov nauchnykh otkrytiy v meditsine i biologii [Diversification of the results of scientific discoveries in medicine and biology]. Tom 3. Pod red.

Khadartseva AA, Nesmeyanova AA, Gontareva SN. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2012. Russian.

25. Minin VV, Minina EN. Vozmozhnosti korektsii psichosomaticeskogozdorov'ya shkol'nikov 11-13 let pri zanyatii boksom [Correction of psychosomatics of students 11-13 years at a boxing lesson]. Fizicheskaya kul'tura, vospitanie, obrazovanie, trenirovka. 2015;6:44-8. Russian.

26. Minina EN. Novye metodologicheskie podkhody v issledovanii effektivnosti upravleniya adaptatsionnymi protsessami [New methodological approaches in the study of adaptive process control efficiency]. V sb.: Nauchnaya integratsiya. Sbornik nauchnykh trudov; 2016. Russian.

27. Minina EN. Novyy podkhod v izuchenii vzaimosvyazi funktsional'noy podgotovlennosti i elektrogenеза u sportsmenov s ispol'zovaniem etalonnogo kardiotsikla [New approach in the study of the relationship of functional readiness and electrogenesis in athletes using standard cardiac]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Jul 03];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4931.pdf>. DOI: 10.12737/5950.

28. Minina EN, Minina VV. Funktsional'nye osobennosti karliogemodinamiki i ee regulya-tsii u bokserov-lyubiteley 30-35 let raznoy kvalifikatsii [Features karliogemodinamiki and its regulator-tion in amateur boxers of 30-35 years of different qualifications]. Uchenye zapiski universiteta im. Lesgrafta PF. 2015;127(9):132-8. Russian.

29. Minina EN, Faynzil'berg LS. Fazovyy portret odnokanal'noy ekg v otsenke funktsional'nykh rezervov serdechno-sosudistoy sistemy [The phase portrait of a single-channel ECG in assessing functional reserves of cardiovascular system]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014;21(3):22-6. DOI: 10.12737/5891 Russian.

30. Morozov VN, Khadartsev AA, Karaseva YV, Zilov VG, Darmogray VN, Morozova VI, Gusak YK. Programmy adaptatsii v eksperimente i klinike: Monografiya [adaptation programs in experiment and clinic: Monograph]. Tula: TulGU; 2003. Russian.

31. Oleynikova MM, Khritinin DV, Mikhaylova AA, Zilov VG, Razumov AN, Khadartsev AA, Malygin VL, Kotov VS. Psichosomaticheskie i somatoformnye rasstroystva v reabilitologii (diagnostika i korektsiya): Monografiya [Psychosomatic and somatoform disorders in Rehabilitation (diagnostics and correction): Monograph]. Tula; 2003. Russian.

32. Oleynikova MM, Khadartsev AA. Teoriya i praktika vosstanovitel'noy meditsiny. Tom IV. Psichosomaticheskie rasstroystva pri kardiovaskulyarnoy patologii: Monografiya [Theory and practice of regenerative medicine. Volume IV. Psychosomatic disorders in cardiovascular disease: Monograph]. Pod red. Oleynikovoy MM. i Khadartseva AA. Tula–Moscow; 2005. Russian.

33. Ryazanova EA, Khadartsev AA. Lazerofores gialuronovoy kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noy terapii narusheniy funktsiy kozhi [Laser phoresis of hyaluronic acid in the prevention and treatment of disorders of the skin regenerative functions]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2006;3:99. Russian.

34. Sidorova IS, Khadartsev AA, Es'kov VM, Morozov VN, Sapozhnikov VG, Khritinin DF, Volkov VG, Glotov VA, Guseynov AZ, Karaseva YV, Kupeev VG, Gusak YK, Papshev VA, Granatovich NN, Rachkovskaya VA, Rudneva NS, Sergeeva YV, Tutaeva ES, Khapkina AV, Chibisova AN. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine. Chast' 4. Obrabotka informatsii, sistemnyy analiz i upravlenie (obshchie voprosy v klinike, v eksperimente): Monografiya [System analysis, management and information processing in biology and medicine.]. Pod red. Khadartseva AA i Es'kova VM. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2003. Russian.

35. Simutkin GG. Sezonnnye affektivnye rasstroystva (kliniko-konstitutsionnye i khronobiologicheskie aspekty) [Seasonal affective disorder (clinico-constitutional and chronobiological aspects)]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta; 2005. Russian.

36. Faynzil'berg LS, Minina EN. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy po velichine razbrosa fazovykh traektoriy odnokanal'nogo EKG [Evaluation of the functional state of the cardiovascular system of the largest spread of the phase trajectories of single-channel ECG]. Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika. 2014;1:5-19. Russian.

37. Freyd ZYa. Ya i Ono: Sochineniya [Ego and the Id: Works]. Moscow: Izd-vo Eksmo; Khar'kov: Izd-vo Folio; 2003. Russian.

38. Fudin NA, Sudakov KV, Khadartsev AA, Klassina SY, Chernyshov SV. Indeks Khil'debrandta kak integral'nyy pokazatel' fiziologicheskikh zatrat u sportsmenov v protsesse vozrastayushchey etapno-dozirovannoy fizicheskoy nagruzki [Hildebrandt index as an integral indicator of physiological costs of the athletes in the process of phasing-increasing dosage of exercise]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;3:244-7. Russian.

39. Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i sportivnoy meditsine [Selected technologies are not medical impact for rehabilitation and sports medicine]. Pod red. Fudina NA. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.

40. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [No medication technology]. Germaniya: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

41. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kozyrev KM, Gontarev SN. Mediko-biologicheskaya teoriya i praktika: Monografiya [Biomedical Theory and Practice: Monograph]. Pod red. Tyminskogo V.G. Tula: Izd-vo TulGU – Belgorod: ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya»; 2011. Russian.

42. Khadartsev AA, Morozov VN, Volkov VG, Khadartseva KA, Karaseva YV, Khromushin VA, Granatovich NN, Gusak YK, Chukseeva YV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionno-vosstanovitel'nykh tekhnologiy v akusherstve: monografiya [Medical and biological aspects of rehabilitation and recovery technology in obstetrics: a monograph]. Pod red. Khadartsevoy KA. Tula: OOO «Tul'skiy poligrafist»; 2013. Russian.

43. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Gordeeva AYu. Psikhoneyroimmunologicheskie programmy adaptatsii, kak modeli dizadaptatsii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym tsiklom [adaptation of the program as a model maladjustment in women with impaired reproductive cycle]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5(2):359-65. Russian.

44. Khadartsev AA, Morozov VN, Karaseva YV, Khadartseva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogenykh i antistressovykh mekhanizmov [The pathophysiology of stress, as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

45. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YV, Morozova VI. Depressiya antistressovykh mekhanizmov kak osnova razvitiya patologicheskogo protsessa [Depression is anti-stress mechanisms as a basis for the development of the pathological process]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(2):371-5. Russian.

46. Khadartsev AA, Filatova OE, Dzhumagalieva LB, Gudkova SA. Ponyatie trekh global'nykh paradigim v nauke i sotsiumakh [The concept of the three global paradigms in science and society]. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2013;3:35-45. Russian.

47. Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and the possibility of correction (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.

48. Khadartsev AA, Fudin NA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tekhnologii v sporte [Biomedical technology in sport]. Moscow: Izd-vo «Izvestiya»; 2011. Russian.

50. Emsley R, ChB MB. The impact of sleep disorders on the course of depression. Medico-graphia. 2005;27(5):273-8.

Библиографическая ссылка:

Троицкий М.С., Малыгин В.Л., Панышина М.В. Психическое и физическое в современной научной парадигме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-11.pdf> (дата обращения: 26.12.2016).