

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 11, №3, 2017

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 и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ №1757 от 27.01.2016 г.

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 и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ №1757 от 27.01.2016 г.

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 биокриобиологии 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

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

ВОРОНЦОВА О.И., ЛОЗОВСКАЯ М.В.

СТРУКТУРА ШАГОВОГО ЦИКЛА ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА КИНЕТИЧЕСКИХ
И КИНЕМАТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОХОДКИ ЧЕЛОВЕКА

9

VORONTSOVA O.I., LOZOVSKAYA M.V.

STRUCTURE OF GAIT CYCLE BASED ON KINETIC AND KINEMATICAL PARAMETERS

ЭЛЬМАН К.А., СРЫБНИК М.А., ГЛАЗОВА О.А., ГОРБУНОВ Д.В.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ
ЮГРЫ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ ХАОСА-САМООРГАНИЗАЦИИ

16

ELMAN K.A., SRYBNIK M.A., GLAZOVA O.A., GORBYNOV D.V.

ESTIMATION OF THE PARAMETERS OF CARDIOINTERVALS OF THE CHILDREN'S
AND YOUTHFUL POPULATION OF UGRA IN THE ASPECT OF THE THEORY
OF CHAOS – SELF-ORGANIZATION

ЕСЬКОВ В.В.

ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СИСТЕМ ТРЕТЬЕГО ТИПА – COMPLEXITY

22

ESKOV V.V.

CHAOTIC DYNAMICS OF SYSTEMS OF THE THIRD TYPE –COMPLEXITY

ЯКУНИН В.Е., БЕЛОЩЕНКО Д.В., КАМАЛТДИНОВА К.Р., ПОТЕТЮРИНА Е.С.

ХАОТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМИОГРАММ У МУЖЧИН ПРИ
РАЗНОМ СТАТИЧЕСКОМ УСИЛИИ

28

YAKUNIN V.E., BELOSHCHENKO D.V., KAMALTDINOVA K.R., POTETURINA E.S.

CHAOTIC ASSESSMENT OF ELECTROMYOGRAMS PARAMETERS IN MEN WITH
DIFFERENT STATIC PHYSICAL LOADS

ФИЛАТОВА О.Е., БОДИН О.Н., КУРОПАТКИНА М.Г., ГИМАДИЕВ Б.Р.

ГОМЕОСТАТИЧНОСТЬ МЕТЕОПАРАМЕТРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

34

FILATOVA O.E., BODIN O.N., KUROPATKINA M.G., GIMADIEV B.R.

HOMEOSTASIS OF METHEO-PARAMETERS OF THE ENVIRONMENT

БЕРЕСТИН Д.К., ГЛАЗОВА О.А., КАМАЛТДИНОВА К.Р., ГИМАДИЕВ Б.Р.

ИЗМЕНЕНИЕ КВАЗИАТТРАКТОРОВ ТРЕМОРОГРАММ ИСПЫТУЕМЫХ ПРИ
ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

41

BERESTIN D.K., GLAZOVA O.A., KAMALTDINOVA K.R., GIMADIEV B.R.

THE CHANGE IN THE QUASI-ATTRACTOR OF TREMOROGRAMM SUBJECTS WHEN
EXPOSED TO COLD STRESS

ПОЛОСИН В.Г.

СИСТЕМА СТОХАСТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЦА

47

POLOCIN V.G.

STOCHASTIC MONITORING SYSTEM HEART OF ELECTROPHYSIOLOGICAL
CHARACTERISTICS

НИФОНТОВА О.Л., КАРБАИНОВА Ю.В., КОЊКОВА К.С., УРАЕВА Я.И.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА
ШКОЛЬНИКОВ СЕВЕРА РФ

54

NIFONTOVA O.L., KARBAINOVA Yu.V., KONKOVA K.S., URAEVA Ya.I.

INDICATORS OF THE FUNCTIONAL SYSTEM OF THE ORGANISM OF SCHOOLBOYS
OF THE NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

**КЛИНИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА. НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

**CLINICAL PICTURE AND METHODS OF TREATMENT. FUNCTIONAL AND INSTRUMENTAL
DIAGNOSTICS. NEW MEDICINAL FORMS**

ЧЕСТНОВА Т.В., ГЛАДКИХ П.Г., КОРОТКОВА А.С. СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В КОМБИНАЦИИ С МЕТИЛУРАЦИЛОМ И АНТИБИОТИКАМИ НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПЕРИТОНИТЕ	60
CHESTNOVA T.V., GLADKIKH P.G., KOROTKOVA A.S. EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES IN COMBINATION WITH METHYLURACIL ON THE BIOFILMS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PERITONITIS IN RATS	
ЧЕСТНОВА Т.В., ГЛАДКИХ П.Г., КОРОТКОВА А.С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ ШТАММАМИ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> , КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ	70
CHESTNOVA T.V., GLADKIKH P.G., KOROTKOVA A.S. EFFECTIVENESS OF DIMETHYLSULPHOXIDE ON BIOFILM FORMATION BY <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> STRAINS, AS THE INDICATOR OF RECOVERY REACTIONS FOR PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES	
ЧЕСТНОВА Т.В., ГЛАДКИХ П.Г., КОРОТКОВА А.С. ИЗМЕНЕНИЕ АДГЕЗИИ <i>S. AUREUS</i> КАК ФАКТОРА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН	74
CHESTNOVA T.V., GLADKIKH P.G., KOROTKOVA A.S. CHANGE ADDESSION <i>S. AUREUS</i> AS A FACTOR OF RECOVERY REGENERATIVE ACTIVITY AT THE HEARING PURULENT WOUNDS	
ТОМАРЕВА Е.И., ЕВДОКИМОВА Д.В., МЕЛАДЗЕ Р.Д. МНОГОМЕРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА	78
TOMAREVA E.I., EVDOKIMOVA D.V., MELADZE R.D. MULTIVARIATE STUDY OF RISK FACTORS FOR THE FETUS CHROMOSOME PATHOLOGY	
ПРИЛЕПА С.А., ДАИЛЬНЕВ В.И., МЕДВЕДЕВА Е.В. ДАПАГЛИФЛОЗИН В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (клинические примеры)	84
PRILEPA S.A., DAILNEV V.I., MEDVEDEVA E.V. DAPAGLIFLOSINE IN TREATMENT OF SUGAR DIABETES (clinical examples)	
МАГОМЕДОВА А.М., АЛИЕВА П.М., МУГУТДИНОВА А.С., МАМАШЕВА Г.Д. МЕЛКОУЗЕЛКОВАЯ ФОРМА САРКОИДОЗА ЛИЦА У ЖЕНЩИНЫ (случай из практики)	94
MAGOMEDOVA A.M., ALIEVA P.M., MUGUTDINOVA A.S., MAMASHEVA G.D. SMALL-NODE FORM OF SARCOIDOSIS OF THE FACE IN WOMEN (clinical case)	
ИЗЮМОВ М.С., БУЛЫНИН В.В., БОБРОВСКИХ А.М. СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛЕВРОДЕЗА РАСТВОРАМИ НАТРИЯ БИКАРБОНАТА, ХЛОРГЕКСИДИНА И 5-ФТОРУРАЦИЛА	98
IZYUMOV M.S., BULYNIN V.V., BOBROVSKIKH A.M. COMPARATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PLEURODESIS BY MEANS OF SODIUM BICARBONATE SOLUTION, CHLORHEXIDINE AND 5-FLUOROURACIL	
КОРНИЕНКО В.Г., КИРЕЕВ С.С., ЧУРСИНА В.Н. ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ РЕГИОНАРНЫМИ БЛОКАДАМИ ОПЕРАЦИЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ (краткое сообщение)	109
KORNIENKO V.G., KIREEV S.S., TCHURSINA V.N. POSSIBILITIES OF ENSURING OPERATIONS IN TRAUMATOLOGY BY THE PERIPHERAL REGIONAL BLOCKADES (brief report)	
ПОРУБОВА Е.С., ЧИГИРЕНКО А.С., АБДУЛЛАЕВ М.Д., ХАРЛАМОВ Д.А. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ РЕПАРАТИВНОЙ ГРАНУЛЕМЫ В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ (клинический случай)	113
PORUBOVA E.S., CHIGIRENKO A.S., ABDULLAEV M.D., KHARLAMOV D.A. ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE OF HEREDITARY MANIFESTATION OF BENIGN TUMORS IN THE MAXILLOFACIAL AREA (clinical case)	
СОКОЛОВСКИЙ Н.В., БРИН В.Б., КОЗЫРЕВ К.М. ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ	117

<p>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ АЦИЗОЛОМ МОДЕЛИ КАРДИОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА У КРЫС SOKOLOVSKY N.V., BRIN V.B., KOZYREV K.M. FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE MONOTHERAPY WITH ACYZOL OF THE MODEL OF CARDIO-PATHIC AMYLOIDOSIS IN RATS ТОКАРЕВА С.В., ТОКАРЕВ А.Р., ПРИЛЕПА С.А. МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ПАЦИЕНТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ В ДЕТСТВЕ (клинический случай и литературный обзор) ТОКАРЕВА S.V., ТОКАРЕВ A.R., PRILEPA S.A.</p>	122
<p>БАБАЕВА А.А. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕЗОАРОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ВАБАЕВА А.А. X-RAY DIAGNOSIS OF BEZOARS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT АГАСАРОВ Л.Г., ДАВЬЯН О.С. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ЛОКАЛЬНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ ПРИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ДОРСОПАТИЯХ AGASAROV L.G., DAVYAN O.S.</p>	129
<p>COMPARATIVE EVALUATION OF THE VARIANTS OF LOCAL OZONOTHERAPY FOR LUMBLY-CROSS DORSOPATHIES ТЕРЕХОВ И.В., ГУК О.В., БОНДАРЬ С.С., ПАРФЕНЮК В.К. ВЗАИМОСВЯЗЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ SOCS4 С ОТДЕЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ, РЕГУЛИРУЮЩИМИ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И КЛЕТЧНУЮ ГИБЕЛЬ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ TEREKHOV I.V., GUK O.V., BONDAR S.S., PARFENYUK V.K.</p>	135
<p>THE INTERCONNECTION OF SUPPRRESSOR OF SOCS4 CYTOKINE SIGNALING WITH SELECTED FACTORS REGULATING THE PROLIFERATION AND CELLULAR DEATH IN PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE АНТЫШЕВА Е.Н., ФИЛЬКИНА О.М., КОЧЕРОВА О.Ю., ПЫХТИНА Л.А., ЧУБАРОВСКИЙ В.В. ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ПЕРВЫЙ ГОД ВОСПИТАНИЯ В ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ ANTYSHEVA E.N., FILKINA O.M., KOCHEROVA O.YU., PYHTINA L.A., CHUBAROVSKIY V.V.</p>	140
<p>FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION IN CHILDREN EARLY AGE IN THE FIRST YEAR OF EDUCATION IN SUBSTITUTING FAMILIES МАЛАЯН Е.А. КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ MALAYAN E.A.</p>	148
<p>CORRECTION OF VIOLATED FUNCTIONS OF THE VISION ORGANIZATION WITH USE NON-TECHNICAL TECHNOLOGIES ПИКСИН И.Н., ДАВЫДКИН В.И., ВИЛКОВ А.В., ГОЛУБЕВ А.Г., ПРЯНИКОВ И. Р. СТРАТИФИКАЦИЯ ТЯЖЕСТИ КОМПРЕССИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЗОБОМ PIKSIN I.N., DAVYDKIN V.I., VILKOV V.A., GOLUBEV A.G., PRYANIKOV I.R.</p>	153
<p>STRATIFICATION OF THE SEVERITY OF COMPRESSION SYNDROME IN PATIENTS WITH GOITER МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ АППАРАТУРЫ MEDICAL BIOPHYSICS AND DEVELOPMENT OF TREATMENT-AND-DIAGNOSTIC EQUIPMENT</p>	158
<p>БОРОНОЕВ В.В., ГАРМАЕВ Б.З., ОМПОКОВ В.Д. ВОЗМОЖНОСТИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ПУЛЬСОДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ</p>	164

BORONOEV V.V., GARMAEV B.Z., OMPKOV V.D.
POSSIBILITY OF PULSE DIAGNOSTIC SYSTEM FOR MEDICAL EXAMINATION
OF THE POPULATION

**МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ. КООРДИНАЦИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.
ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ.
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
MEDICAL TRAINING. COORDINATION OF SCIENTIFIC RESEARCHES. ECONOMIC AND
JURIDICAL QUESTIONS OF MEDICINE. PUBLIC HEALTH CARE**

ХРУПАЧЕВ А.Г., ХАДАРЦЕВ А.А., КАБАНОВ И.А.
РАЗРАБОТКА СТРУКТУРЫ И МЕТОДИКИ РАСЧЕТА УНИВЕРСАЛЬНОГО
ПОКАЗАТЕЛЯ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА, ОБУСЛОВЛЕННОГО
РАБОТОЙ В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА 170
KHRUPACHEV A.G., KHADARTSEV A.A., KABANOV I.A.
DEVELOPMENT OF THE STRUCTURE AND METHODOLOGY OF CALCULATION OF
THE UNIVERSAL INDICATOR OF SOCIAL AND ECONOMIC DAMAGE CAUSED BY
WORK IN ADVERSE LABOR CONDITIONS

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

ЯШИН А.А.
СИНХРОННОСТЬ БИОСФЕРНО-НООСФЕРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ И ВСЕЛЕННАЯ
«ВОЛНА ЖИЗНИ» 186
YASHIN A.A.
THE SYNCHRONY OF BIOSPHERE-NOOSPHERIC EVOLUTION AND THE UNIVERSE
«WAVE OF LIFE»

**РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ
EDITORIAL PORTOLIO**

БЕЛКИНА Е.И., КУЗНЕЦОВА Т.А.
БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ШКОЛЬНИКОВ
ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ 195
BELKINA E.I., KUZNETSOVA T.A.
BIOIMPEDANCEMETRY IN ASSESSMENT OF NUTRITIVE STATUS OF
SCHOOLCHILDREN OF OREL REGION

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEWS**

МОСКВИН С.В., МАЗУРКЕВИЧ Е.А.
ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОДОШВЕННЫМ (ПЛАНТАРНЫМ) ФАСЦИИТОМ
(обзор литературы) 203
MOSKVIN S.V., MAZURKEVICH E.A.
LOW LEVEL LASER THERAPY FOR PATIENTS WITH PLANTAR FASCIITIS (literature
report)

КИНШТ Д.Н., МАДОНОВ П.Г., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г., КИТАНИНА К.Ю., УДУТ В.В.
ТЕХНОЛОГИЯ ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВОГО СИНТЕЗА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ
НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (обзор литературы) 211
KINSHT D.N., MADONOV P.G., LASTOVECKIY A.G., KITANINA K.YU., UDUT V.V.
TECHNOLOGY OF ELECTRON-BEAM SYNTHESIS AS A PERSPECTIVE DIRECTION
IN DEVELOPMENT OF IMMOBILIZED INTERFERONS FOR ORAL USE (literature report)

**СТРУКТУРА ШАГОВОГО ЦИКЛА ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА КИНЕТИЧЕСКИХ
И КИНЕМАТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОХОДКИ ЧЕЛОВЕКА**

О.И. ВОРОНЦОВА, М.В. ЛОЗОВСКАЯ

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»,
ул. Татищева 20а, г. Астрахань, 414056, Россия, e-mail: aspovorontsova@gmail.ru*

Аннотация. В статье дано описание значения клинического анализа походки в медицинской практике. Обозначены проблемы, негативно влияющие на развитие отечественного клинического анализа походки. Дано определение походки, шагового цикла и его основных пространственно-временных характеристик. В статье также рассмотрен вопрос изучения структуры шагового цикла походки человека с применением методики захвата и анализа движения на аппаратно-программном комплексе *Vicon*. Применен метод совмещения данных, полученных при помощи системы захвата движения, и 3D моделирования походки человека, с параметрами вертикальной составляющей силы реакции опоры и скоростью движения нижних конечностей. На основе видеоанализа походки группы испытуемых, состоящей из 30 условно здоровых людей в возрасте 20-25 лет, данных кинематических и кинетических показателей раскрыта внутренняя архитектура шагового цикла, описана его структура. Выделены события, периоды, стадии и фазы шагового цикла. Определены временные границы и длительность каждой фазы цикла походки. Предложена терминологическая база, дающая возможность единого подхода к анализу походки человека всеми исследователями, независимо от их профессиональной принадлежности.

Ключевые слова: походка человека, шаговый цикл, система захвата движения, фаза шагового цикла, период шагового цикла, стадии шагового цикла, сила реакции опоры.

STRUCTURE OF GAIT CYCLE BASED ON KINETIC AND KINEMATICAL PARAMETERS

O.I. VORONTCOVA, M.V. LOZOVSKAYA

Astrakhan State University, Tatishev str., 20a, Astrakhan, 414056, Russia, e-mail: aspovorontsova@gmail.ru.

Abstract: The article describes the importance of clinical gait analysis in medical practice. The problems negatively influencing the development of the Russian clinical analysis of the gait are indicated. The definition of gait, gait cycle and its basic space-time characteristics is given. The article presents the structure of the human gait cycle created by the method of motion capturing and analyzing of movement on hardware and computer *Vicon* complex. The authors used the method of combining motion capture and 3D modeling of human gait with vertical component of the floor reaction force and lower limb movement speed. Based on gait video analysis of group of subjects, consist of 30 conditionally healthy people 20-25 years old, kinematical and kinetic parameters revealed the internal architecture of the gait cycle, its structure. It was found event periods, phase and stage of gait cycle, their time limits and duration. The authors proposed a terminological database, enabling a unified approach to the analysis of human gait by all researchers, regardless of their professional affiliations.

Key words: human gait, gait cycle, the system of motion capture, phase of gait cycle, period of gait cycle, stage of gait cycle, the floor reaction force.

Изучение биомеханики передвижения человека дает обширный материал для понимания физиологических и нервных процессов, определяющих функционирование системы управления локомоциями. За несколько прошедших десятилетий технологический прорыв в биоинженерии дал возможность регистрации и анализа многих процессов происходящих во время движения человека, таких как: определение углов движения, угловой скорости и углового ускорения суставов, перемещение центра масс и точки давления, скоростных параметров перемещения сегментов тела (кинематический анализ), мощности, силы и моменты сил суставов (кинетический анализ), определение степени активности мышц, участвующих в локомоции (ЭМГ) и уровня потребления и расходования энергии. Такие возможности позволяют поднять на качественно новый уровень исследования в области анализа древнейшей локомоции человека – походки. Анализ походки используется сегодня в клинических целях для постановки диагноза заболеваний, сопровождающихся нарушением двигательной функции, определения плана лечебных мероприятий и контроля динамики лечебного процесса, оценки результата лечения и реабилитации.

Это стало возможным только с появлением современных аппаратно-программных комплексов способных провести регистрацию и анализ кинетических, кинематических параметров походки человека.

Примером могут служить системы регистрации и анализа биомеханических данных *Vicon, Elite, Motionanalysiscorporation*, МБН и ряд других. Но существование и наличие подобных систем не является залогом их эффективного применения в практике клинического анализа движений. Это становится возможным только при условии наличия подготовленных специалистов в области клинической биомеханики и в частности исследования нормальной и патологической походки. Другим важным фактором является базовая подготовка врачей клиницистов в области изучения походки человека и понимание необходимости применения ее анализа в клинической практике. [3].

Начиная с 60-х годов XX века, за рубежом исследование походки человека в клинических целях переживает бурный рост и развитие. Собран огромный материал, опубликованы современные руководства, созданы специализированные периодические издания, публикующие последние достижения в области анализа движений человека. Исследованию нормальной и патологической походки были посвящены классические труды зарубежных ученых *D. Winter* [9], *G. Perry* [7,], *M. Whittle* [10], *B. Toro* [5], *J. Pedotti* [6], которые легли в основу современных исследований. В России анализу передвижения человека посвящены работы Н.А. Бернштейна [1], А.С. Витензона [2], Д.В. Скворцова [4] и ряда других ученых. Высоко оценивая результаты исследований отечественных авторов нормальной и патологической походки, следует отметить отсутствие работ, посвященных изучению структуры цикла нормальной походки, опирающихся на анализ объективных показателей. А, следовательно, отсутствует единый подход к терминологии анализа, а также лингвистическая неоднородность при описании исследований.

Походка – изменение ходьбы человека под влиянием воздействия факторов внешней и внутренней среды, придающих ходьбе индивидуальный стиль [8]. Походка человека носит циклический характер и это означает, что, проанализировав один цикл, мы получаем информацию, характеризующую всю локомоцию в целом. Следовательно, прежде всего, необходимо выделить цикл походки как объект исследования. Выделению цикла поможет анализ событий – повторяющихся положений обеих ног в процессе походки. Циклом походки является временной интервал между двумя последовательными моментами одного повторяющегося события в процессе походки. Таким событием считается момент касания ноги поверхности опоры. Эта нога носит название лидирующая нога или ипсилатеральная (как правило правая), в то время как другая нога – контралатеральная. Временной интервал между двумя последовательными касаниями лидирующей ноги опоры, выраженный в секундах, является циклом походки. Цикл походки ограничен двумя событиями: начальный контакт лидирующей ноги с опорой и конечный контакт лидирующей ноги с опорой. Пространственный интервал между этими событиями – длина шага (м). Он состоит из двух полушагов – левого и правого. Длина полушага – это расстояние от одного события совершаемого ногой до того же события, которое будет выполнено другой ногой, например, от начального контакта ипсилатеральной ноги до начального контакта контралатеральной ноги.

Цель исследования – попытка раскрыть внутреннюю структуру походки человека, опираясь на ее количественные параметры, а также разработка терминологической базы для ее описания.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено в Лаборатории по исследованию биомеханики движений человека Астраханского государственного университета по разработанной методике проведения исследования [3]. Для изучения структуры шагового цикла нами было проведено исследование походки 30 человек в возрасте 20-25 лет, условно здоровых. При формировании группы учитывали схожесть антропометрического профиля – рост, вес, длина нижних конечностей. Инструментальной базой исследования стала система захвата и анализа движений английской фирмы *Vicon* (цифровые инфракрасные камеры *ViconT40* – 10 шт., видеокамеры *Viconbonita 720* – 2шт., динамометрическая платформа *AMTI* – 2 шт., программное обеспечение *ViconNexus, ViconPolygon*). При проведении исследования использовалась скелетная модель *FullBodyPluginGate (URM-FRM)*, состоящая из 40 светоотражающих маркеров, расположенных в определенном порядке на теле человека. Испытуемому предлагалось выполнить серию шагов в естественном для него темпе по секциям динамометрической платформы. Для создания отчетов использовали программное обеспечение *ViconPolygon*. Для расчета коэффициента корреляции использовались статистические методы программы *MS Excel*, степень точности исследования определена вероятностью безошибочного прогноза меньшим или равным 0,95%, уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Была поставлена задача – определить структуру цикла походки, основываясь на объективных показателях, кинематических и кинетических данных. В нашем исследовании предпринята попытка определить основные позиции нижних конечностей (события) в цикле походки для того, чтобы, используя их как опорные, сигнальные точки, построить структуру цикла походки. События цикла походки – фиксированное положение обеих конечностей, сопутствующее моментам изменения динамики объективных параметров цикла. С целью выявления событий были совмещены данные видеозахвата и 3D моделирования передвижения человека с кинематическими и кинетическими параметрами цикла походки для фиксации положений ног, совпадающих с моментами изменения динамики объективных параметров.

В цикле походки в зависимости от взаимоотношения конечности и опоры выделяют две фазы – фазу опоры конечности и фазу переноса конечности. Фаза опоры конечности – период времени, в течение которого только лидирующая нога находится в контакте с опорной поверхностью. Фаза переноса конечности – период времени, когда лидирующая нога не находится в контакте с опорной поверхностью. Рассмотрим более подробно каждую из фаз. При анализе фазы опоры за главный объективный показатель возьмем силу реакции опоры и, в частности, динамику ее вертикальной составляющей, как наиболее изученную. Анализ графика силы реакции опоры (рис. 1) в течение цикла походки и видеозахвата передвижения человека в сагиттальной плоскости показывает, что длительность фазы опоры в среднем продолжается от 0 до 60% времени цикла. Фаза переноса длится от 60 до 100 % времени цикла, что составляет 40% от всего времени цикла походки. Таким образом, длительность фазы опоры и фазы переноса в нормальном цикле походки составили соответственно 60 и 40%.

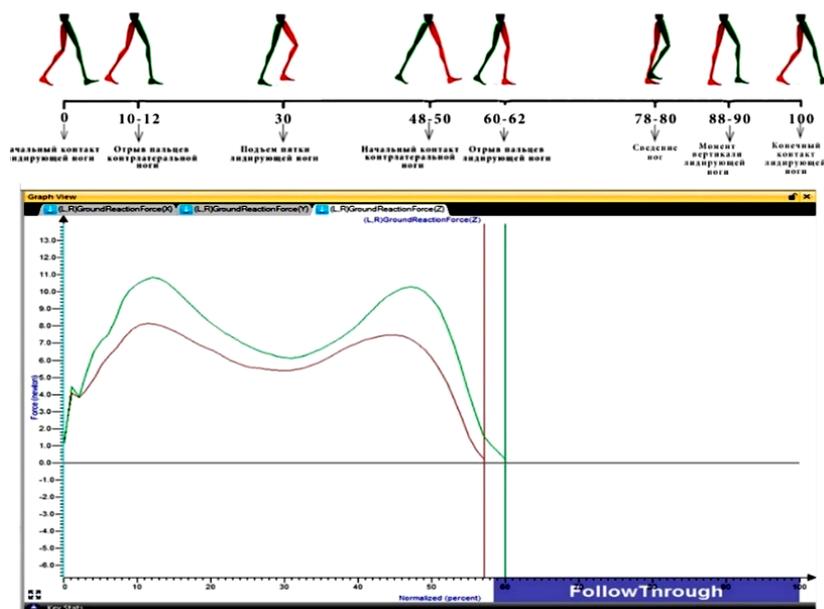


Рис. 1. Сила реакции опоры и события цикла походки по оси Z

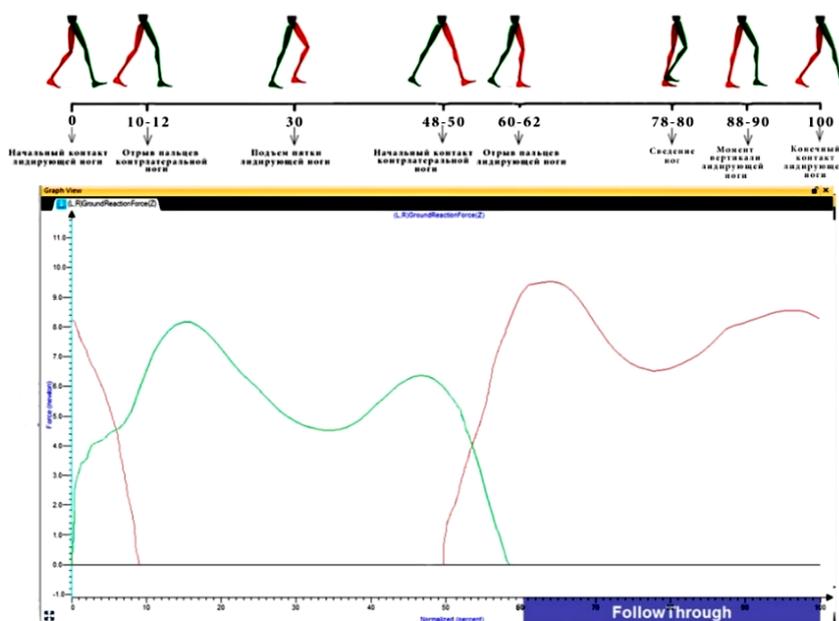


Рис. 2. Вертикальная составляющая силы реакции опоры правой и левой нижних конечностей в цикле походки

На основе проведенных исследований анализа динамики вертикальной составляющей силы реакции опоры, времени цикла походки, результатов видео захвата движения в сагиттальной плоскости можно выделить следующие события цикла, соответствующие основным моментам изменения динамики силы реакции опоры в фазе опоры конечности. Возникновение силы реакции начинается с 0% от времени цикла и соответствует событию – начальный контакт лидирующей ноги с опорной поверхностью. Первый максимальный пик приходится на 10-13% от времени цикла – соответствует событию отрыв пальцев контралатеральной стопы от опоры. Минимальный пик – 30 % от времени цикла, соответствует событию отрыв пятки лидирующей ноги от опоры. Второй максимальный пик приходится на 48-50 % от времени цикла, соответствует событию начальный контакт контралатеральной стопы с опорой. Исчезновение силы реакции опоры происходит на 60-62% от времени цикла, что соответствует событию отрыва пальцев лидирующей ноги от опоры. Соответственно, в фазе опоры конечности мы можем выделить пять основных событий.

Для определения стадий цикла походки проведен анализ временных закономерностей взаимоотношения вертикальной составляющей силы реакции опоры правой и левой нижних конечностей. Началом первой стадии – стадии двойной поддержки – является событие – начальный контакт лидирующей ноги с опорой, концом – событие отрыва пальцев контралатеральной ноги от опоры. Вторая стадия – стадия одиночной поддержки справа – начинается с события – начальный контакт контралатеральной ноги с опорой и заканчивается событием – отрыв пальцев лидирующей ноги от опоры (рис. 2).

Для подтверждения результатов исследования создавалась 3D модель испытуемых, с целью изучения положений конечностей, соответствующих изменению векторов вертикальной составляющей силы реакции опоры при прохождении по динамометрической платформе и использовалась диаграмма *Pedotti* (6). Она представляет собой последовательное отображение векторов с интервалами мощности, направлением и точками их приложения. Полученные результаты полностью совпали с результатами анализа графиков и видеоматериала (рис. 3).

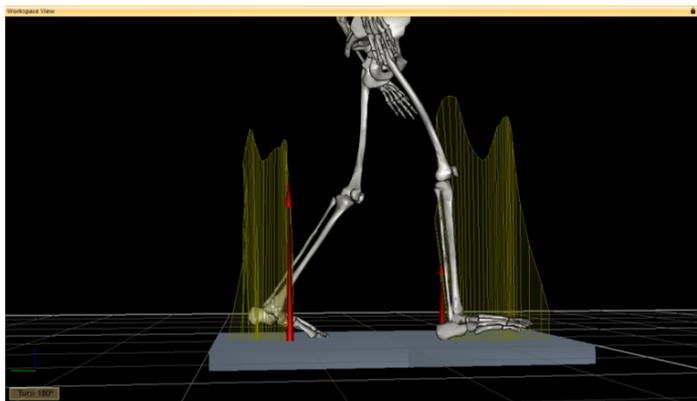


Рис. 3. Событие начальный контакт лидирующей ноги в сагиттальной плоскости

Вторая фаза цикла походки — это фаза переноса. При исследовании фазы переноса за основной объективный показатель была взята скорость перемещения пассивного светоотражающего маркера *RANK*, определяющего нахождение в пространстве латеральной лодыжки лидирующей ноги по оси *X* (рис. 4). В течение фазы выявлены два пика максимальных значений скорости перемещения и один минимальный пик.

Началом фазы переноса служит событие – отрыв пальцев лидирующей ноги от опоры, составляющий 60–62% от времени цикла, в котором мы наблюдаем полное исчезновение силы реакции опоры. Первый пик максимального значения скорости перемещения маркера *RANK* приходится на 78–80% от времени цикла и соответствует событию – сведение ног. Пик минимального значения приходится на 88–90% от времени цикла и соответствует событию – момент вертикали голени лидирующей ноги по отношению к опоре. Второй пик максимального значения приходится на 100% времени цикла и соответствует событию – конечный контакт лидирующей ноги с опорой.

Таким образом, мы можем построить структуру цикла походки, состоящую из событий, периодов, стадий и фаз (рис. 5).

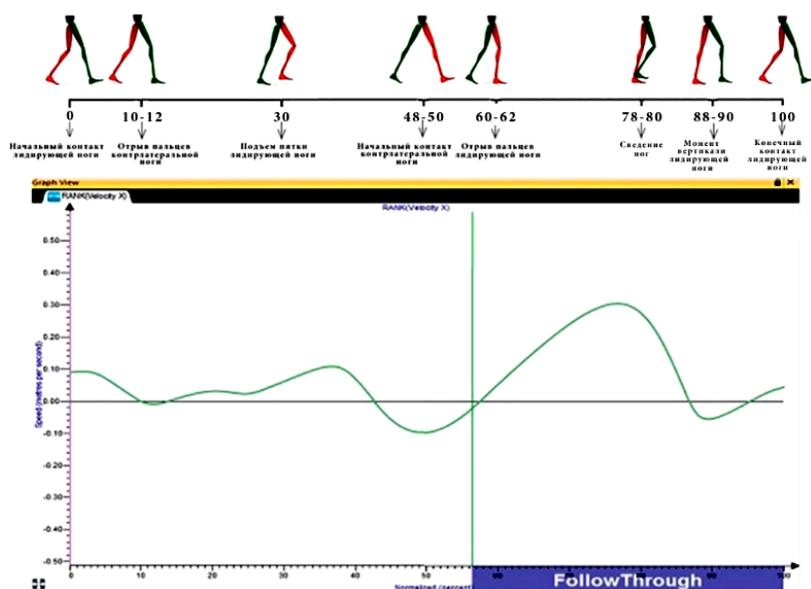


Рис. 4. Скорость перемещения пассивного светоотражающего маркера RANK

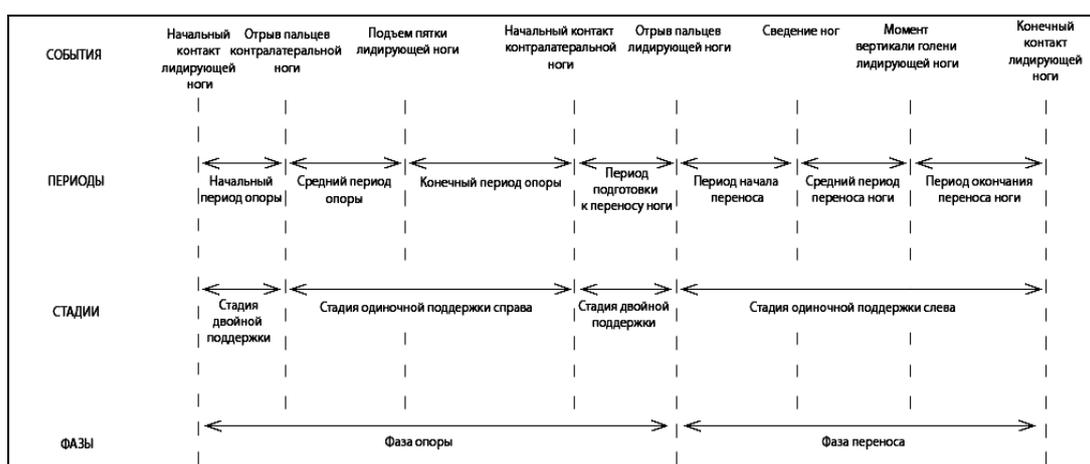


Рис. 5. Структура цикла походки

Минимальной единицей цикла походки являются *события* (время события выражено в процентах по отношению ко времени цикла походки): начальный контакт лидирующей ноги с опорой (0%), отрыв пальцев контралатеральной ноги от опоры (10–12%), подъем пятки лидирующей ноги (30%), начальный контакт контралатеральной ноги с опорой (48–50%), отрыв пальцев лидирующей ноги от опоры (60–62%), сведение ног (78–80%), момент вертикали голени лидирующей ноги (88–90%), конечный контакт лидирующей ноги с опорой (100%).

Исследование динамики параметров силы реакции опоры и скорости перемещения в течение времени цикла, их соотношения с событиями цикла походки, позволило выделить периодизацию фаз. Выделяют *четыре периода фазы опоры конечности*. *Начальный период опоры* – промежуток времени между начальным контактом лидирующей ноги с опорой и отрывом пальцев контралатеральной ноги от опоры, длится от 0% до 10–12% времени цикла, характеризуется быстрым ростом силы реакции опоры до достижения первого максимального пика в конце периода. *Средний период опоры* – промежуток времени между отрывом пальцев контралатеральной ноги от опоры и подъемом пятки лидирующей ноги длится с 10–12% до 30–32% от времени цикла. В течение этого времени наблюдается снижение силы реакции до минимального значения в конце периода. *Конечный период опоры* – промежуток времени от подъема пятки лидирующей ноги до начального контакта контралатеральной ноги с опорой, длится от 30–32% до 48–52% цикла. Происходит рост силы реакции опоры до второго максимального пика в конце периода. *Период подготовки к переносу ноги* – промежуток времени от начального контакта контралатеральной

ноги до отрыва пальцев лидирующей ноги от опоры, длится с 48–50% до 60–62% от времени цикла. Наблюдается быстрое снижение силы реакции опоры вплоть до ее исчезновения.

Также выделяют *три периода фазы переноса конечности*. *Период начала* переноса – промежуток времени между отрывом пальцев лидирующей ноги от опоры до сведения ног длится с 60–62% до 78–80% от времени цикла. Регистрируется рост скорости перемещения конечности до достижения первого максимального значения в конце периода. *Средний период* переноса ноги – промежуток времени между сведением ног и моментом вертикали голени лидирующей ноги длится от 78–80% до 88–90% от времени цикла. Наблюдается падение скорости перемещения до достижения минимального пика в конце периода. *Период окончания* переноса ноги – промежуток времени между моментом вертикали голени лидирующей ноги и конечным контактом лидирующей ноги, длится от 88–90% до 100% от времени цикла. Регистрируется увеличение скорости перемещения до достижения второго максимального пика в конце периода.

Исследование взаимосвязи силы реакции опоры правой и левой ног в течение всего цикла походки позволили выявить ее стадийность. Выделяют *4 стадии цикла походки*. *Первая* – стадия двойной опоры. Начинается с события начальный контакт лидирующей ноги с опорой и заканчивается событием отрыв пальцев контралатеральной ноги от опоры. Длится от 0 до 10–12% от времени цикла походки. Стадия одиночной опоры лидирующей ноги. Начинается с отрыва пальцев контралатеральной ноги от опоры и заканчивается начальным контактом контралатеральной ноги с опорой. Длится от 10–12% до 50 % от времени цикла. *Вторая стадия* двойной опоры. Начинается с начального контакта контралатеральной ноги с опорой и заканчивается отрывом пальцев лидирующей ноги от опоры. Длится с 49–50% до 60–62% времени цикла. *Стадия одиночной опоры* контралатеральной ноги. Начинается с отрыва пальцев лидирующей ноги до конечного контакта лидирующей ноги с опорой. Длится от 60–62% до 100% времени цикла.

Выводы. В результате проведенного исследования была построена структура цикла походки, выявлены события цикла походки, значимость которых подтверждена объективными показателями, такими как вертикальная составляющая силы реакции походки и скорость перемещения дистального отдела голени, определяемая по перемещению светоотражающего маркера, расположенного на латеральной лодыжке большеберцовой кости. Проведено исследование цикла походки с целью построения его структурной схемы, основываясь на событиях цикла, подтвержденных кинетическими и кинематическими параметрами.

Заключение. Применение разработанной структуры шагового цикла и его терминологической базы в исследованиях, посвященных клиническому анализу походки, позволит сделать первый шаг к конвенции между всеми участниками исследований в области понятийного аппарата, определяющего архитектуру объекта изучения.

Литература

1. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность / под ред. Газенко О.Г., М.: Наука, 1990. 494 с.
2. Витнезон А.С. Закономерности нормальной и патологической ходьбы человека. М.: ООО «Зеркало-м», 1998. 273 с.
3. Воронцова О.И., Баранец М.С. Исследование динамики движений головы и центра давления человека в основной стойке с применением технологии motioncapture // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 120–125.
4. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Анализ походки. Иваново: Изд-во НПСЦ «Стимул», 1996. 344 с.
5. Toro B., Nester C. A review of observation gait assessment in clinical practice // Physiotherapy theory and practice. 2003. №19. P. 137–149.
6. Pedotti J. Simple equipment used in clinical practice for the evaluation of locomotion // IEEE transactions on biomedical engineering. 1977. Vol. 24, № 5. P. 456–461.
7. Perry J. Gait analysis: normal and pathological function. Thorofare, NJ: Slack incorporated, 1993. 556 p.
8. Vorontcova O.I. Systematic approach in gait analysis. Proceedings of the 3rd European conference on biology and medical sciences (october 28, 2014). «East West» Association for advanced studies and higher education gmbh. Vienna, 2014. P. 150–156.
9. Winter D.A. The biomechanics and motor control of human gait. Waterloo biomechanics, 1991. 519 p.
10. Whittle M. Gait analysis an introduction. Force edition. Elsevier Ltd, 2007. 255 p.

References

1. Bernshteyn NA. Fiziologiya dvizheniy i aktivnost' [Physiology of movements and activity]. Pod red. Gazenko OG. Moscow: Nauka; 1990. Russian.

2. Vitnezon AS. Zakonomernosti normal'noy i patologicheskoy khod'by cheloveka [Patterns of normal and pathological walking rights]. Moscow: OOO «Zerkalo-m»; 1998. Russian.
3. Vorontsova OI, Baranets MS. Issledovanie dinamiki dvizheniy golovy i tsentra davleniya cheloveka v osnovnoy stoyke s primeneniem tekhnologii motioncapture [Investigation of the dynamics of head movements and the center of human pressure in the main rack with the use of technology motioncapture]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):120-5. Russian.
4. Skvortsov DV. Klinicheskiy analiz dvizheniy. Analiz pokhodki [Clinical analysis of movements. Analysis of gait]. Ivanovo: Izd-vo NPTs «Stimul»; 1996. Russian.
5. Toro B, Nester C. A review of observation gait assessment in clinical practice. Physiotherapy theory and practice. 2003;19:137-49.
6. Pedotti J. Simple equipment used in clinical practice for the evaluation of locomotion. IEEE transactions on biomedical engineering. 1977;24(5):456-61.
7. Perry J. Gait analysis: normal and pathological function. Thorofare, NJ: Slack incorporated; 1993.
8. Vorontsova OI. Systematic approach in gait analysis. Proceedings of the 3rd European conference on biology and medical sciences (October 28, 2014). «East West» Association for advanced studies and higher education gmbh. Vienna; 2014.
9. Winter DA. The biomechanics and motor control of human gait. Waterloo biomechanics; 1991.
10. Whittle M. Gait analysis an introduction. Force edition. Elsevier ltd; 2007.

Библиографическая ссылка:

Воронцова О.И., Лозовская М.В. Структура шагового цикла по данным анализа кинетических и кинематических параметров походки человека // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-1.pdf> (дата обращения: 14.07.2017). DOI: 10.12737/article_5975a4870397c0.15031094.

**ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО НАСЕЛЕНИЯ
ЮГРЫ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ ХАОСА-САМООРГАНИЗАЦИИ**

К.А. ЭЛЬМАН, М.А. СРЫБНИК, О.А. ГЛАЗОВА, Д.В. ГОРБУНОВ

*БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, 1, Сургут, 628400, Россия,
E-mail: gorbunov.dv@mail.ru*

Аннотация. В данной работе более подробно представлена одна из главных задач выполняемых исследований в рамках подхода теории хаоса-самоорганизации. В настоящее время целесообразно изучение функциональных резервов организма с помощью системного анализа и синтеза его исходного состояния, выявления морфофункциональных особенностей организма в условиях адаптации к жизни на Севере особенно среди детско-юношеского населения. На сегодняшний день метод и программный продукт для идентификации параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека (на примере состояния кардио-респираторной системы пришлого и коренного детско-юношеского населения Югры) используется как эффективный показатель степени гипокинезии.

Ключевые слова: теория хаоса-самоорганизации, кардиоинтервалы, функциональная система организма, детско-юношеское население, Югра, Север, адаптация.

**ESTIMATION OF THE PARAMETERS OF CARDIOINTERVALS OF THE CHILDREN'S
AND YOUTHFUL POPULATION OF UGRA IN THE ASPECT OF THE THEORY
OF CHAOS – SELF-ORGANIZATION**

K.A. ELMAN, M.A. SRYBNIK, O.A. GLAZOVA, D.V. GORBYNOV

Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia, E-mail: gorbunov.dv@mail.ru

Abstract. In this article, one of the main tasks of the studies performed in the framework of the theory of chaos-self-organization is presented in more detail. Currently, it is advisable to study the functional reserves of the organism by means of system analysis and synthesis, it's initial state, the detection of morphological and functional characteristics of the organism in adaptation to life in the North, especially among the youth population. The method and software product for identifying the parameters of quasi-attractor of the state vector of human organism (for example, the state of the cardio-respiratory system non-native and native youth population of Ugra) is used as effective for the hypokinesia.

Key words: theory of chaos – self-organization, functional system of the body, cardiointervals, youth the population of Ugra, the North, adaptation.

Введение. Известно, что воздействие окружающей среды на организм человека приводит к напряжению систем организма, а любое пребывание в длительной парасимпатотонии *вегетативной нервной системы* (ВНС) изменяет психическую активность и работоспособность. В результате этого индивидуальные особенности организма и его защитные ответные реакции на воздействие экстремальных факторов окружающей среды отражают в первую очередь наследственно-конституциональные особенности, как всего организма, так и его различных *функциональных систем организма* (ФСО) [2-4, 13, 14, 18].

Так же известно, что здоровье населения ХМАО-Югры, в особенности пришлого населения (особенно дети), находится под постоянным воздействием характерных факторов риска, что приводит к формированию специфической северной патологии. У пришлого детско-юношеского населения отмечается напряжение механизмов адаптации к жизни на Севере об этом более подробно было описано в ранее представленных нами статьях.

Немало важную роль в приспособлении организма на воздействие экстремальных факторов играют показатели степени активности регуляции *сердечно-сосудистой системы* (ССС) со стороны *вегетативной нервной системы* (ВНС). Наибольшее влияние на изменения параметров ССС в условиях адаптации к жизни на Севере оказывают состояние здоровья и физическая работоспособность каждого из обследуемого девушки и юноши трех возрастных групп (1 группа – 7-10 лет; 2 группа – 11-14 лет; 3 группа 15-17 лет). Оценка реактивности сердечного ритма дает более полную характеристику функционального состояния ВНС человека.

На сегодняшний день, изучение закономерностей возрастных изменений физиологических параметров учащихся в условиях проживания на севере ХМАО-Югры с позиций системного анализа и син-

теза в рамках *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) является весьма актуальной проблемой биомедицинских наук [16-19].

Цель исследования – оценка влияния адаптации к жизни на Севере у групп обследуемых детей, учащихся в Русскинской *национальной средней общеобразовательной школе-интерната* (НСОШ-интернат), которые входили в группу коренных жителей Югры, а также учащихся средней общеобразовательной школы № 4 г. Сургута (СОШ № 4), представляющие некоренное население, в рамках подхода ТХС.

Одной из главных причин учащения и утяжеления сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний - это условия жизни современного цивилизованного общества и, в первую очередь, обусловленная механизацией труда, уменьшением количества физически работающих, развитием транспорта. Все выше перечисленное приводит к детренированности – главной причине катастрофического роста сердечно-сосудистых заболеваний. В результате детренированности снижаются функции и резервы всех органов. Это не только ослабление и атрофия мышц, но и функциональная неполноценность сердца с выраженными атеросклеротическими изменениями коронарных сосудов. Такое неполноценное сердце физически неактивного человека в современном цивилизованном мире называют «сердцем деятельного бездельника» и призывают лечить его физическими нагрузками. На сегодняшний день мышечная работа продолжает оставаться важнейшим фактором активизации резервов и поддержания высокого функционального состояния физиологических систем человеческого организма. Физическая работа всегда связана со значительным возрастанием энергетических затрат, а следовательно, и потребления кислорода. Обеспечение этих повышенных требований приводит к стимулированию функций всех систем и в первую очередь сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной и регулирующих – нервной и эндокринной [1, 3-5, 17, 21].

Человек в процессе антропогенеза прошел стадии адаптации к ряду стрессовых явлений: голоду, холоду, физической боли, физическим нагрузкам. Сейчас человечество испытывает новый стресс, выражающийся в психо-эмоциональных перегрузках, величину которых можно считать кризисной. Нарастание нервно-психического напряжения в современных условиях в сочетании с низким уровнем двигательной активности приводит к снижению физической работоспособности, уменьшению физиологических резервов функциональных систем организма, снижению иммунных свойств и увеличению заболеваемости [2, 6-9].

Особое значение проблема низкой физической активности имеет для урбанизированных северных территорий РФ и, в частности Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, население которого испытывает на себе мощный прессинг комплекса влияний, включающий не избегаемые факторы окружающей среды (суровые природно-климатические условия, неблагоприятную экологию, сложный социум). Особые проблемы для всех жителей нашего региона составляет гипокинезия. Неблагоприятные экологические факторы влекут за собой резкое снижение двигательной активности в продолжительный зимний период. Посещение спортзалов и бассейнов доступно небольшому проценту жителей Югории. Реально зимними видами спорта занимаются 1–2% всех жителей нашего города. Поэтому студенческая молодежь, как одна из самых активных частей нашего общества, является индикатором того, где и в каких условиях проживаем мы с вами. Но и здесь видна большая разница между показателями уровня физической подготовленности, а значит, и уровня функционального состояния организма [10-14].

Особое значение в этой связи имеют разработка алгоритмов и программ для анализа биомеханических показателей человека в условиях выполнения физической нагрузки. Это обеспечивает анализ нормального или патологического изменения двигательных функций человека в условиях физических нагрузок с учетом зависимости от возрастных и половых особенностей регуляции движений. Новые результаты могут быть получены в рамках компартментно-кластерного анализа биосистем.

В качестве примера представлены результаты обработки данных значений младшего звена (юноши) в виде матрицы (15×15) *кардиоинтервалов* (КИ) по критерию Ньюмана-Кейлса (табл. 1), а также старшего звена (юноши) в виде матрицы (15×15) КИ по критерию Ньюмана-Кейлса (табл. 2).

Исследование состояния параметров организма человека на Севере РФ при массовых обследованиях больших сообществ (групп населения) требует разработки новых системных подходов и методов. Особое место в подобных исследованиях занимают вопросы идентификации особенностей саногенеза и перехода от нормы к патологии жителей ХМАО-Югры.

В рамках теории хаоса и синергетики можно в настоящее время идентифицировать параметры аттракторов, которые (как мы покажем ниже) существенно отличаются у тренированных и нетренированных лиц.

Нервно-мышечная система (НМС) в онтогенезе является одной из наиболее уязвимых ФСО человека, на которую оказывают существенное влияние экологические факторы среды Севера РФ. Особое значение это имеет для Севера РФ, поскольку проживание на данных территориях откладывает определенный отпечаток на работу различных функциональных систем организма человека. Особенно это касается нервно – мышечной и *кардио-респираторной систем* (КРС) развивающегося организма, например, учащихся Югории. Эти особенности связаны с хронической гипокинезией и действием ряда эколо-

гических факторов на формирование и развитие НМС и КРС в предпубертатный, пубертатный и постпубертатный периоды жизни молодого человека [19].

Таблица 1

Матрица парного сравнения 15-ти кардиоинтервалов старшего звена (юноши) учащихся в Рускинской НСОШ-интерната при повторных экспериментах (k=12), по критерию Ньюмана-Кейлса

	1 R:188.57	2 R:1026.2	3 R:2934.2	4 R:1726.4	5 R:3554.8	6 R:2378.7	7 R:2315.3	8 R:3455.7	9 R:2027.8	10 R:1383.2	11 R:4028.9	12 R:2432.4	13 R:2620.9	14 R:2583.6	15 R:1100.8
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,10	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,47	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	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		1,00	0,00	0,10	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,71	0,00	0,00	1,00	0,42	1,00	0,00
8	0,00	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
9	0,00	0,00	0,00	0,47	0,00	0,10	0,71	0,00		0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,08	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,81
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,01	0,00	0,00		1,00	1,00	0,00
13	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	1,00	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00		1,00	0,00
14	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00		0,00
15	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00	0,00	0,00	

Таблица 2

Матрица парного сравнения 15-ти кардиоинтервалов старшего звена (юноши) учащихся в СОШ № 4 при повторных экспериментах (k=18), по критерию Ньюмана-Кейлса

	1 R:409.52	2 R:2183.6	3 R:3537.7	4 R:4324.7	5 R:888.57	6 R:3768.5	7 R:2111.6	8 R:1830.5	9 R:2260.5	10 R:3032.5	11 R:224.79	12 R:1736.8	13 R:3199.4	14 R:2643.8	15 R:1605.0
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,09	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,84	1,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,84		0,01	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00
9	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,01		0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,03	0,00
11	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
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	1,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00
13	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	

Используемый метод позволяет давать обоснование и критерии оценки различий между стохастической и хаотической динамикой поведения параметров КРС человека.

Литература

1. Горбунов Д.В., Балашов В.Г., Афаневич И.А., Курапаткина М.Г. Оценка параметров кардиоинтервалов школьников при широтных перемещениях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-4.pdf> (дата обращения: 13.06.2017). DOI: 10.12737/article_59439c8d6e0a64.35800540.
2. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Универсальность понятия «гомеостаз» // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 29–33.
3. 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.
4. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Стрельцова Т.В. Стресс-реакция на холод: энтропийная и хаотическая оценка // Национальный психологический журнал. 2016. № 1 (21). С. 45–52.
5. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Веракса А.Н., Филатова Д.Ю. Сложные системы в психофизиологии представляют эффект «повторение без повторений» Н.А. Бернштейна // Российский психологический журнал. 2016. Т. 13, № 2. С. 205–224.
6. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Хаотический подход в новой интерпретации гомеостаза // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 47–51.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция понятия гомеостаза: детерминизм, стохастика, хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, №5. С. 984–997.
8. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.
9. 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. 3–2.
10. Фудин Н.А., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Эффекты дозированной физической нагрузки у тренированных и нетренированных студентов с позиций системного синтеза // Вестник спортивной науки. 2016. № 1. С. 54–61.
11. Хадарцев А. А., Беляева Е. А., Киркина Н. Ю. Система НЭБА при разных формах гипертрофии сердца // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 3. С. 32–35.
12. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
13. Хадарцев А.А., Брагинский М.Я., Вечканов И.Н., Глушук А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Меркулова Н.Н., Мишина Е.А., Пашнин А.С., Полухин В.В., Степанова Д.И., Филатова О.Е., Филатов М.А., Хадарцева К.А., Хисамова А.В., Шипилова Т.Н., Чантурия С.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть 8. Общая теория систем в клинической кибернетике / Под ред. Еськова В.М., Хадарцева А.А. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с.
14. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.
15. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. and Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
16. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. and Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernstein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
17. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.
18. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.
19. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.
20. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
21. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. №.1. P. 1–5.

References

1. Gorbunov DV, Balashov VG, Afanovich IA, Kurapatkina MG. Otsenka parametrov kardiointervalov shkol'nikov pri shirotnykh peremeshcheniyakh [Assessment of parameters of cardio intervals of schoolchildren in latitudinal movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Jun 13];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/1-4.pdf>. DOI: 10.12737/article_59439c8d6e0a64.35800540.
2. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartseva KA, Es'kov VV. Universal'nost' ponyatiya «gomeo-staz» [The universality of the concept of "home-experience"]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;4 (4):29-33. Russian.
3. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Poskina TY, Effekt N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of N.A. Bernstein in the evaluation of tremor parameters for various acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskii zhurnal. 2015;4 (20):66-73. Russian.
4. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Strel'tsova TV. Stress-reaktsiya na kholod: entropiynaya i khaoticheskaya otsenka [Stress-reaction to cold: an entropic and chaotic assessment]. Natsional'nyy psikhologicheskii zhurnal. 2016;1 (21):45-52. Russian.
5. Es'kov VM, Zinchenko YP, Veraksa AN, Filatova DYu. Slozhnye sistemy v psikhofizio-logii predstavlyayut effekt «povtorenie bez povtoreniy» N.A. Bernshteyna [Complex systems in psychophysiology represent the effect of "repetition without repetition." Bernstein]. Rossiyskiy psikhologicheskii zhurnal. 2016;13(2):205-24. Russian.
6. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatov MA. Khaoticheskii podkhod v novoy inter-pretatsii gomeostaza [Chaotic approach in the new interpretation of homeostasis]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):47-51. Russian.
7. Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of the concept of homeostasis: de-terminism, stochastics, chaos-self-organization]. Biofizika. 2017;62(5): 984-97. Russian.
8. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardio-intervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.
9. Zinchenko YP, Es'kov VM, Es'kov VV. Ponyatie evolyutsii Glensdorfa-Prigozhina i problema gomeostateskogo regulirovaniya v psikhofiziologii [The concept of the evolution of Glensdorf-Prigogine and the problem of homeostatic regulation in psychophysiology]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2016;1:3-2. Russian.
10. Fudin NA, Es'kov VM, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Effekty dozirovannoy fi-zicheskoy nagruzki u trenirovannykh i netrenirovannykh studentov s pozitsiy sistemnogo sinteza [Effects of the dosed physical load of trained and untrained students from positions of system synthesis]. Vestnik sportivnoy nauki. 2016;1:54-61. Russian.
11. Khadartsev AA, Belyaeva EA, Kirkina NY. Sistema NEBA pri raznykh formakh gipertrofii serdtsa [Hebital system with different forms of cardiac hypertrophy]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2016;2(3):32-5. Russian.
12. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.
13. Khadartsev AA, Braginskiy MY, Vechkanov IN, Glushchuk AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Merkulova NN, Mishina EA, Pashnin AS, Polukhin VV, Stepanova DI, Filatova OE, Filatov MA, Khadartseva KA, Khisamova AV, Shipilova TN, Chanturiya SM. Sistemnyy analiz, upravlenie i obrabotka informatsii v biologii i meditsine [System analysis, management and processing of information in biology and medicine]. Chast' 8. Obshchaya teoriya sistem v klinicheskoy kibernetike. Pod red. Es'kova VM, Khadartseva AA. Samara: OOO «Ofort»; 2009. Russian.
14. Khadartsev AA, Zinchenko YP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostateskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexities)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. Russian.
15. Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.
16. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of "Repetition without Repetition" discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.
17. Es'kov VM, Es'kov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

18. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

19. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

20. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

21. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров кардиоинтервалов детско-юношеского населения Югры в аспекте теории хаоса-самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-2. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-2.pdf> (дата обращения: 18.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b0d00630c1.22957712.

ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА СИСТЕМ ТРЕТЬЕГО ТИПА – COMPLEXITY

В.В. ЕСЬКОВ

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

Аннотация. Гомеостатические системы сейчас относят к особым системам – *complexity*, которые выходят за пределы детерминистской и стохастической науки. В 1948 г. *W. Weaver* ввел понятие систем третьего типа, которые он противопоставлял детерминистским системам (функциональный анализ) и стохастическим системам. Сейчас такие системы (*complexity*) исследуются в рамках стохастики и новой теории хаоса-самоорганизации. Доказывается статистическая неустойчивость подряд получаемых выборок параметров x_i при условии, что *complexity* находится в неизменном состоянии (гомеостазе). Вводится понятие эволюции сложной системы, которая приводит к изменению числа k совпадений выборок в матрицах парных сравнений подряд получаемых выборок для гомеостатической системы. Такие системы характеризуются нерегулярной динамикой и не являются объектами современной науки.

Ключевые слова: системы третьего типа, гомеостаз, сложность.

CHAOTIC DYNAMICS OF SYSTEMS OF THE THIRD TYPE –COMPLEXITY

V.V. ESKOV

Surgut State University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia, E-mail: firing.squad@mail.ru

Abstract. Now, the homeostatic systems are classified as special complex systems – *complexity* which moves beyond deterministic and stochastic sciences. In 1948 W. Weaver introduced the concept of systems of the third type; these systems contrast deterministic (functional analysis) and stochastic systems. Now, such systems (complex systems) are being studied within the frame of stochastics and a new theory of chaos-self-organization. The statistical instability of successive samples of parameters x_i has been proved for the case when complex system is in unchanged state (homeostasis). We introduce the concept of evolution of a complex system that leads to a change in the number k of samples coincidences in matrices of pairwise comparisons in successive samples of homeostatic system. Such systems show irregular dynamics and should not be viewed as objects of modern science.

Key words: systems of the third type, homeostasis, complexity.

Введение. С момента выхода статьи *W. Weaver* [24] и гипотезы Н.А. Бернштейна [14] о повторении без повторений в биомеханике не изучались эффекты статистической неустойчивости любых параметров x_i , описывающих динамику поведения *систем третьего типа* (СТТ) (по классификации *W. Weaver* [24]). В биомедицине, психологии, экологии и многих других «нечетких» науках о живых системах господствует центральная догма: стохастика адекватно описывает такие системы в режиме разового получения выборок x_i . Это означает отсутствие уникальности в динамике поведения СТТ-*complexity* или гомеостатических систем, как мы такие системы сейчас определяем [1-10, 12].

Однако, уже более 25 лет мы доказываем статистическую неустойчивость подряд получаемых выборок особых компонент x_i , входящих в общий вектор состояния $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, который описывает динамику поведения СТТ-*complexity*. Эти особые системы не могут произвольно демонстрировать совпадение статистических функций распределения $f(x_i)$ для j -й и $j+1$ выборок (получаемых для СТТ в неизменном гомеостазе). Более того, в рамках новой, разрабатываемой нами сейчас *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [8-13] доказывается, что $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ для любых параметров x_i в m -мерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС). Вероятность такого неравенства в биомеханике исчисляется величиной $p \geq 0,99$ и более, что ставит под сомнение любые измерения в биологии, медицине, психологии и др. науках о живом. Тогда каковы закономерности такой нерегулярной динамики и как её описывать в рамках современной *детерминистской и стохастической науки* (ДСН)?

1. Хаос в динамике $x_i(t)$ с позиций теории *complexity*. Отметим, что два нобелевских лауреата (*I.R. Prigogine* [23] и *M. Gell-Mann* [21]), а также выдающиеся физики и математики 20-го века (например, *R. Penrose* и *J.A. Wheeler*) относили особые живые системы к объектам динамического хаоса Лоренца. В рамках ТХС сейчас нами доказывается, что это было ошибкой, СТТ-*complexity* не являются объектом теории динамического хаоса [15-20, 22, 25]. У них нет отрицательных показателей Ляпунова, автокорреляционные функции не сходятся к нулю (при нарастании времени измерения, $t \rightarrow \infty$) и нет инвариантно-

сти мер (нет аттракторов Лоренца и даже квазиаттракторов, которые сейчас изучаются в теории динамического хаоса) [10, 15-19].

СТТ *-complexity* имеют особую нерегулярную динамику, для которой характерна статистическая неустойчивость подряд получаемых выборок x_i всего вектора состояния биосистемы $x(t)$. Это означает, что статистические функции не совпадают ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$) для любых двух особых выборок x_i , которые могут быть получены у одного и того же биообъекта (в неизменном гомеостазе). Мы имеем хаотическую динамику x_i в ФПС, но этот хаос отличен от хаоса Лоренца.

Статистическая неустойчивость x_i должна положить конец традиционному применению различных статистических методов в биологии, медицине и др. бионауках. Это означает, что до настоящего времени все математические модели на основе функционального анализа и стохастики имеют уникальный характер [4-10]. На следующем интервале времени Δt_2 после измерения на интервале Δt_1 и получения статистической функции $f_i(x_i)$, мы получим другую выборку x_i и другую статистическую функцию распределения $f(x)$ с вероятностью $P \geq 0,99$ (и более, для тремора, например). Все измерения в биомедицине и психологии имеют разовый характер (они уникальны) [14-19, 21, 24].

Доказательство этому мы получили еще в биомеханике 25 лет назад, когда начали проверять гипотезу Н.А. Бернштейна «О повторении без повторений». Оказалось, что при регистрации *тремограмм* (ТМГ) на интервале 5 сек (с частотой дискретизации $\tau=10$ мсек мы получаем выборку из $n=500$ точек) мы в следующие 5 сек не можем получить статистическое совпадение функции распределения, т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$. Эти две выборки невозможно отнести к одной генеральной совокупности. Для иллюстрации этого факта мы приводим табл. 1, в которой приводится попарное статистическое сравнение 15-ти подряд полученных ТМГ от одного человека, находящегося в одном, неизменном состоянии (одном гомеостазе) [2-7].

Таблица 1

Уровни значимости (P) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров ТМГ при повторных экспериментах ($k=3$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,73	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,73		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,18	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,76	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	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	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	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 $p < 0,05$)

Из 105 независимых пар сравнения выборок x_i (по 500 точек в каждой) мы имеем только $k=3$ – число пар статистических совпадений выборок (остальные 102 пары – это разные выборки!). Таким образом получить просто совпадение двух разных выборок x_i (не соседних) имеет частоту $P^* \leq 0,03$ (точнее $3/105$ в нашем примере). Это обычный результат для биомеханики. Получить же совпадение двух соседних выборок, т.е. что бы $f_j(x_i) = f_{j+1}(x_i)$ – это задача крайне сложная. Обычно она имеет в биомеханике вероятность $p \leq 0,01$, т.е. это очень малая величина и она доказывает несостоятельность применения статистических методов в изучении особых СТТ *-complexity*. Их нерегулярная динамика характеризуется статистической неустойчивостью подряд получаемых выборок x_i и тогда требуется разработка других методов и моделей для описания СТТ. Рассмотрим некоторые из них, которые мы сейчас используем в новой ТХС.

2. Устойчивость СТТ *-complexity* в ФПС. Общепринято, что наука (детерминистская и стохастическая, т.е. функциональный анализ и статистика) начинается там, где есть повторение, некоторые зако-

номерности. Сразу отметим, что для СТТ мы не можем произвольно повторить не только исходное значение $x(t_0)$, т.е. в начальный момент времени $t=t_0$, но даже статистическую функцию $f(x)$ выборок этих «исходных» значений $x(t_0)$. При многократных повторах начальных состояний СТТ-complexity, мы не можем произвольно повторить. Нерегулярная динамика СТТ произвольно неповторима в любой момент времени t и на любом интервале времени Δt . Это особые хаотические системы, без статистической устойчивости [1-8,15-17].

За прошедшие 25 лет исследований мы зарегистрировали наблюдения и эксперименты с более чем 20000 испытуемыми, и более чем с одним миллионом выборок x_i – не только в биомеханике, но и в различных других областях биологии, медицины, психологии, экологии и др. неточных науках. Везде картина одинакова: получить $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ можно с частотой $P_1^* \leq 0,04$, реже $P_2^* \leq 0,1$. Говорить о доверительной вероятности $\beta \geq 0,95$, которая общепринята в биологии, не приходится. Все непрерывно и хаотически изменяется [11-18].

Это касается и работы нейросетей мозга, с которых и начинается любая организация и управление биосистемами в организме. Нейросети самые неустойчивые, нерегулярные системы. Однако, на фоне этого особого хаоса СТТ-complexity (это является 2-м принципом в ТХС организации СТТ из всех 5-ти) всё-таки можно установить некоторые закономерности, которые тоже характеризуют эти особые нестабильные системы. Эта закономерность проявляется при многократных повторениях регистрации одних и тех же процессов у одного и того же испытуемого. Рассмотрим это на примере треморограмм.

Если регистрировать у одного испытуемого (находящегося в неизменном гомеостазе) по 15 выборок ТМГ ($N=15$) и построить 15 матриц, подобных табл. 1, то мы получим 15 серий измерений. В этих 15-ти матрицах регистрируются числа k пар статистических совпадений выборок ТМГ (такие две выборки мы относим к одной генеральной совокупности). Тогда таблицы из чисел k обладают определённой статистической закономерностью. Во-первых, они зависят от самого испытуемого (спортсмен или не спортсмен, в каком физическом состоянии он находится и т.д.). Во-вторых, среднее значение $\langle k \rangle$ такой выборки из 15 серий повторов может характеризовать сам гомеостаз испытуемого, т.е. являться маркером стационарного состояния (если $\langle k \rangle$ не изменяется) гомеостатической системы.

При переходе в другой гомеостаз меняется и $\langle k \rangle$. Если в исходном, спокойном состоянии мы имеем $\langle k_1 \rangle$, то при переходе в другой гомеостаз мы будем иметь другое значение $\langle k_2 \rangle \neq \langle k_1 \rangle$. Сейчас мы это уже используем в биологии, медицине, психологии [1-10] для диагностики различий двух стационарных состояний вектора $x(t)$ в одном гомеостазе и в другом. С позиций стохастики это выполнить невозможно, т.к. там, в неизменном гомеостазе, уже будем получать различия статистических функций распределения $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с частотой $P^* \leq 0,95$ и более.

Для примера мы представляем табл. 2, где используются выборки для k и рассчитаны их средние значения $\langle k \rangle$ у одного и того же испытуемого, но он находится в двух разных состояниях гомеостаза. В 1-м случае испытуемый был без нагрузки на конечность ($F_1=0H$), а во 2-м случае он имел нагрузку в 3 ньютона ($F_2=3H$) на палец. Наблюдается существенное различие между этими двумя выборками для k в каждой из 15-ти серий испытаний (для одного и того же человека). Это характерный пример из многих тысяч других подобных испытаний как с одним и тем же испытуемым, так и с группами испытуемых, находящихся в разных гомеостазах.

Таблица 2

Число пар совпадений выборок (k) для всех 15-ти матриц парного сравнения параметров ТМГ у испытуемого (АНШ) до и после статических нагрузок при повторных экспериментах

N серии		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	X_{cp} k	max k	min k
до нагрузки ($F_1=0H$)	k в серии	0	3	3	5	1	2	1	4	5	4	4	3	3	2	2	2,8	5	0
после нагрузки ($F_2=3H$)	k в серии	7	5	1	1	0	3	4	3	7	1	1	3	6	3	2	3,1	7	0

Таким образом, матрицы парных сравнений выборок x_i могут быть использованы для оценки изменности гомеостаза (стационарного состояния СТТ с позиций ТХС) или его изменений. В первом случае $\langle k \rangle$ существенно не изменяется, но при переходе в другой гомеостаз регистрируются неравенства $\langle k_2 \rangle \neq \langle k_1 \rangle$. Фактически, мы сейчас говорим о сохранении стохастического подхода в биомедицине, но это все требует многократных повторений, что крайне трудозатратно (не целесообразно и не применимо на практике). Мы предложили метод расчета квазиаттракторов (КА), но это уже другая область (и тема

для изложения) [7-20]. Сейчас в биомеханике такая закономерность получила название эффекта Еськова-Зинченко [1, 2, 18-20] и она активно изучается.

Выводы:

1. Организм человека, его психика, параметры биосистем в целом обладают особыми гомеостатическими свойствами. Для них характерно отсутствие статистической устойчивости для подряд получаемых выборок ($f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$). Это означает, фактически, окончание статистического описания параметров биосистем, находящихся в неизменном гомеостазе.

2. Для описания таких сложных СТТ-*complexity* с нерегулярной динамикой можно использовать многократные повторы измерений и расчет матриц парных сравнений выборок x_i . Получаемое при этом число k пар статистических совпадений выборок является характеристикой гомеостаза. При этом средние значения самих $x_i (<x_i >)$ меняются от выборки к выборке (вместе с дисперсией и другими параметрами статистических функций распределения $f_j(x)$).

Литература

1. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картополенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.
2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрин Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.
3. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Чертищев А.А. Теорема Гленсдорфа-Пригожина в оценке параметров треморограмм // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 16–21.
4. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.
5. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.
6. Еськов В.В. Термодинамика неравновесных систем I.R. Prigogine и энтропийный подход в физике живых систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 7–15.
7. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.
8. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.
9. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.
10. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.
11. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
12. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15.
13. Широков В.А, Томчук А.Г, Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертебро-неврологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38.
14. Bernshtein N.A. The coordination and regulation of movements. Oxford. New York: Pergamon Press, 1967.
15. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. and Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, № 1. P. 92–94.
16. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, № 1. P. 14–23.
17. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.
18. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. and Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
19. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.

20. Filatova, D.U., Veraksa, A.N., Berestin, D.K., Streltsova, T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // *Human Ecology*. 2017. № 8. P. 15–20.
21. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability // *Complexity*. 1997. Vol. 3, №1. P. 13–19.
22. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // *Integrative medicine international*. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
23. Prigogine I.R. *The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature*. Free Press, 1996.
24. Weaver W. *Science and Complexity*. Rockefeller Foundation, New York City // *American Scientist*. 1948. Vol. 36. P. 536–544.
25. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. №1. P. 1–5.

References

1. Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisani khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the description of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:50-6. Russian.
2. Beloshchenko DV, Yakunin VE Potetyurina ES, Korolev YYu. Otsenka parametrov elektromiogramma u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electro-myograms in women under different static stress in the repetition mode]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):26-31. Russian.
3. Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Beloshchenko DV, Chertishchev AA. Teorema Glensdorfa-Prigozhina v otsenke parametrov tremorogramma [Glensdorff-Prigogine's theorem in the estimation of parameters of tremograms]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(2):16-21. Russian.
4. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostatsicheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:75-86. Russian.
5. Galkin VA, Popov YM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeo-statsicheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexites]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:63-9. Russian.
6. Es'kov VV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigogine i entropiynny podkhod v fizike zhivyykh sistem [Thermodynamics of nonequilibrium systems Prizhogine and the entropy approach in the physics of living systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(2):7-15. Russian.
7. Es'kov VM, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choice of abstraction in the application of biophysics in medicine]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(1):158-67. Russian.
8. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Pri-gozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigozhin theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. *Ekologiya cheloveka*. 2017;5:27-32. Russian.
9. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostatsicheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.
10. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017;164(8):136-9. Russian.
11. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. *Terapevt*. 2017;5-6:5-12. Russian.
12. Khadartsev AA, Zinchenko YP, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostatsicheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexites)]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2016;3:6-15. Russian.
13. Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebro-nevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebro-neurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):34-8. Russian.
14. Bernshtein NA. *The coordination and regulation of movements*. Oxford. New York: Pergamon Press, 1967.
15. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. *Doklady Mathematics*. 2017;95(1):92-4.
16. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the Description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(1):14-23.

17. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

18. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

19. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

20. Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. Human Ecology. 2017;8:15-20.

21. Gell-Mann M. Fundamental Sources of Unpredictability. Complexity. 1997;3(1):13-9.

22. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. Integrative medicine international. 2017;4:57-65.

23. Prigogine I.R. The End of Certainty: Time, Chaos, and the New Laws of Nature. Free Press; 1996.

24. Weaver W. Science and Complexity. Rockefeller Foundation, New York City. American Scientist. 1948;36:536-44.

25. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA., Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Еськов В.В. Хаотическая динамика систем третьего типа – *complexity* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-3.pdf> (дата обращения: 18.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b240bdaa8.13118952.

ХАОТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМИОГРАММ У МУЖЧИН
ПРИ РАЗНОМ СТАТИЧЕСКОМ УСИЛИИ

В.Е. ЯКУНИН*, Д.В. БЕЛОШЧЕНКО**, К.Р. КАМАЛТДИНОВА**, Е.С. ПОТЕТЮРИНА**

*ФБГОУ ВПО «Тольяттинский государственный университет»,
ул. Белорусская, 14, г. Тольятти, 445020, Россия

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

Аннотация. Предлагается новый подход в оценке параметров электромиограмм, который основан на многократном построении матриц парных сравнений регистрируемых выборок биопотенциалов мышцы (отводящей мизинца). Исследования проводились при повторных экспериментах у испытуемых, находящихся в разных физиологических состояниях при слабом напряжении мышцы ($F_1=100\text{ Н}$) и при сильном напряжении мышцы ($F_2=250\text{ Н}$). Показано, что стохастический подход, расчет функций распределения измерений электромиограмм у одного испытуемого (при 225 повторах регистрации выборок) демонстрирует все-таки хаотическую динамику этих функций $f(x)$. Иными словами, 15 измерений по 5 секунд в каждой серии повторов эксперимента (регистрации электромиограмм) показывают невозможность совпадения $f(x)$ при попарном сравнении (105 пар) у испытуемого. Результат «совпадений» пар получается сходным: 7% ($F_1=100\text{ Н}$) и 22% ($F_2=250\text{ Н}$) от общего числа сравниваемых пар, которые относятся к общей генеральной совокупности. Подчеркивается, что динамика на увеличение k (при $k_2 > k_1$) характерна именно для молодых мужчин.

Ключевые слова: электромиограмма, хаос-самоорганизация, эффект Еськова-Зинченко.

CHAOTIC ASSESMENT OF ELECTROMYOGRAMS PARAMETERS IN MEN WITH DIFFERENT
STATIC PHYSICAL LOADS

V.E. YAKUNIN*, D.V. BELOSHCHENKO**, K.R. KAMALTDINOVA**, E.S. POTETURINA**

*Togliatti State University, Belorusskaya str., 14, Togliatti, 445020, Russia

**Surgut state University, Lenin av., 1, Surgut, 628400, Russia, E-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Abstract. The authors proposed a new approach to estimate parameters of electromyograms which is based on the repeated construction of matrices of pairwise comparisons of recorded samples of biopotentials of muscles (abductor of the little finger). The investigation was realized in repeated experiments the subjects in different physiological conditions (with weak muscle tension ($F_1=100\text{ N}$) and severe muscle tension ($F_2=250\text{ N}$)) the analysis of the obtained time series was made. It is shown that the stochastic approach, the calculation of distribution functions at repeated repetitions of recording of electromyograms in one subject (with 225 repetitions of the sampling) shows the chaotic dynamics of these functions $f(x)$. 15 recording during 5 seconds in each series of repetitions of electromyograms recording show the impossibility of coincidence of $f(x)$ at pairwise comparison (105 pairs) in the test subjects. The number of "coincidences" appears to be similar: 7% ($F_1=100\text{ N}$) and 22% ($F_2=250\text{ N}$) of the total number of compare pairs that are in the general population. It is emphasized that the dynamics of decrease in k (with $k_2 > k_1$) is typical especially for young men.

Key words: electromyogram, chaos and self-organization, the Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Изучение физиологических механизмов произвольных двигательных актов является актуальной проблемой физиологии и медицины на протяжении многих лет. Их реализация связана одновременно и с осуществлением движений во внешней среде, и с поддержанием положения тела в пространстве. Это в свою очередь составляет фундаментальное свойство всей двигательной системы. Управление целенаправленными движениями тела во внешней среде всегда сопровождается включением механизмов, корректирующих внутренние и внешние параметры движения [1-7, 16-23].

На сегодняшний день накоплен большой экспериментальный материал об изменении отдельных физиологических параметров в ходе мышечной деятельности. Приводятся сведения о морфологических и функциональных изменениях, отражающих процесс приспособления организма к различным физическим нагрузкам. В данной работе описываются изменения в нервно-мышечном аппарате (мышцы (передних пучков дельтовидной правой руки) отводящей мизинец (*musculus adductor digiti mini* (MADM)) при повторных экспериментах у испытуемых, находящихся в разных физиологических состояниях: при слабом напряжении мышцы ($F_1=100\text{ Н}$) и при сильном напряжении мышцы ($F_2=250\text{ Н}$). Особенность ис-

следований - проверка гипотезы Н.А.Бернштейна о повторении без повторений [1-7, 16] и доказательство эффекта Еськова-Зинченко [1, 16] на примере *электромиограмм* (ЭМГ).

Материалы и методы исследования. Для исследования была привлечена группа испытуемых – молодые юноши в возрасте 25-ти лет, которые проживают на Севере РФ более 20-ти лет. В режиме многократных повторений по стандартной методике производилась регистрация ЭМГ. Изначально испытуемые находилась в положении сидя с вытянутыми руками вдоль туловища в относительно комфортных условиях при полном отсутствии какой-либо нагрузки на мускулатуру. Испытуемым закреплялись 2 электрода: к MADM кисти был прикреплен накожный вилочковый электрод с постоянным межэлектродным расстоянием, а к самой кисти (где находится лучезапястный сустав) был прикреплен заземляющий электрод. Находясь в комфортном сидячем положении испытуемым необходимо было сжимать рабочую часть динамометра мышечной силой ($F_1=100$ и $F_2=250$ ньютон (Н)) кистью правой верхней конечности, вытянутой в горизонтальном положении. Всего было исследовано 15 человек на предмет состояния их *нервно-мышечной системы* (НМС) в условиях физической нагрузки. В течение 5 секунд по 15 раз записывались показания ЭМГ в режиме биполярного отведения с последующей регистрацией в памяти ЭВМ [1-7, 14-16].

Обработка полученных экспериментальных данных осуществлялась при помощи программного пакета «Statistica 10». Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров ЭМГ для всех 15 серий экспериментов при *слабом* напряжении мышцы ($F_1=100$ Н) и при *сильном* напряжении мышцы ($F_2=250$ Н). Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар выборок k , получаемых параметров ЭМГ у группы испытуемых. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL* и в рамках новых методов *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [9-19, 23, 24].

Результаты и их обсуждение. Поскольку для многих параметров гомеостаза функции распределения $f(x)$ не могут показывать устойчивость ($f(x)$ непрерывно изменяются), то возникает вопрос о целесообразности использования функций распределения $f(x)$ для ЭМГ. Наблюдается их непрерывное изменение при сравнении выборок ЭМГ и любая ЭМГ имеет свой особый закон распределения и $f(x)$ для каждого интервала времени измерений Δt . Были составлены матрицы парных сравнений выборок ЭМГ, в которых представлены результаты сравнения значений ЭМГ для 15-ти серий повторов выборок ЭМГ по 15 выборок в каждой серии при 2-х силах сжатия динамометра ($F_1=100$ Н и $F_2=250$ Н). Таким образом, для одного испытуемого было получено 15 серий по 15 выборок ЭМГ с более чем 4000 точек ЭМГ в каждой выборке из всех 15-ти выборок (всего значений $x_i(t)$ в серии 60000 ЭМГ). В качестве характерного примера таких матриц мы представляем табл.1. и табл.2.

Таблица 1

Уровни значимости (P) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров ЭМГ испытуемого (АНШ) при *слабом* напряжении мышцы ($F_1=100$ Н) при повторных экспериментах ($k_1=7$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*WilcoxonSignedRanksTest*)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,89	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,15	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09
3	0,00	0,15		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00
5	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	0,68
6	0,89	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,51	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	0,01	0,00	0,00
10	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,63	0,00	0,00	0,00	0,51	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	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,09	0,00	0,00	0,68	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 $p<0,05$)

В табл.1 представлены результаты попарного сравнения выборок ЭМГ для 15 выборок в каждой серии эксперимента (всего 225 пар сравнения, из которых независимых 105) испытуемого (АНШ) при

слабом ($F_1=100\text{H}$) напряжении мышцы с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon-SignedRanksTest*). Из данной таблицы следует, что число k пар выборок ЭМГ, которые следует отнести к одной генеральной совокупности, мало ($k_1=7$). Характерно, что все статистические функции распределения $f(x)$ выборок ЭМГ показывают общую неустойчивость (для подряд регистрируемых повторений). Имеется (в табл.1.) только один поддиагональный элемент ($p_{2,3}=0,15$, т.е. $ks=1$), с $p>0,05$. Это означает крайне низкую долю стохастики в работе НМС вообще (общий процент стохастики около 7%, остальные выборки все разные), а у конкретного человека (при повторных измерениях) можно получить только один раз $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ из 105 разных пар сравнения [15-21]. В качестве второго примера представлены результаты обработки данных значений ЭМГ испытуемого (АНШ) при *сильном* напряжении мышцы ($F_1=250\text{H}$) в виде матрицы (15×15) для одной (из всех 15-ти) серии (табл. 2).

Таблица 2

Уровни значимости (P) для попарных сравнений 15-ти выборок параметров ЭМГ испытуемого (АНШ) при *сильном* напряжении мышцы ($F_2=250\text{H}$) при повторных экспериментах ($k=18$), с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*WilcoxonSignedRanksTest*)

	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	0,01	0,76	0,00
2	0,00		0,14	0,28	0,91	0,00	0,00	0,00	0,05	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,14		0,00	0,04	1,00	0,00	0,00	0,04	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,28	0,00		0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,91	0,04	0,21		0,00	0,00	0,00	0,00	0,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,77	0,00	0,45	0,98	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77		0,00	0,52	0,14	0,07	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	0,13	0,02	0,36
9	0,00	0,05	0,04	0,00	0,00	0,45	0,52	0,00		0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,15	0,04	0,01	0,66	0,98	0,14	0,00	0,08		0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,07	0,00	0,00	0,03		0,00	0,00	0,03	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	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,76	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,36	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

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

В целом, из табл. 2 следует, что число пар k выборок ЭМГ при более чем двухкратном увеличению силы сжатия ($F_2=2F_1$), которые можно отнести к одной генеральной совокупности (подчеркнем, что человек находился в другом гомеостазе и выборки ЭМГ (по $n=4000$ точек ЭМГ в каждой) получались подряд) увеличилось до $\langle k_2 \rangle=18$ (при $ks=4$). Это небольшая величина из всех 105 независимых пар сравнения, если сравнивать табл.2 с табл.1. Оказалось, что в первом случае (для $F_1=100\text{H}$) матрица 15×15 (105 разных пар сравнений) показывает $\langle k_1 \rangle=7$. При увеличении напряжения до $F_2=250\text{H}$ наблюдается увеличение числа совпадений пар выборок до $k_2=18$ (доля стохастики увеличивается (k поднимается)). Подчеркнем, что у испытуемого АНШ увеличение числа «совпадения» пар k при *сильном* напряжении мышцы ($F_2=250\text{H}$) наблюдается во всех 15-ти сериях повторов эксперимента (табл.3).

Таблица 3

Число пар совпадений выборок (k) для всех 15-ти матриц парного сравнения ЭМГ испытуемого АНШ при 2-х силах сжатия динамометра ($F_1=100\text{H}$ и $F_2=250\text{H}$)

N серии	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	X_{cp} k	\max k	\min k	
$F_1=100$	k_B	9	1	6	8	3	1	4	8	9	8	5	8	4	7	7	7	10	3
$F_2=250$	k_B	3	1	1	1	2	3	3	3	1	1	2	1	2	1	2	22	39	12

Сводная таблица (табл. 3) представляет результаты обработки данных значений ЭМГ для испытуемого АНШ (как характерный пример из всех 15-ти испытуемых) при *слабом* ($F_1=100\text{H}$) и при *сильном* ($F_2=250\text{H}$) напряжении мышцы для всех 15-ти серий повторов выборок ЭМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента всего 225 пар сравнения, 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.3 показано для каждой из 15-ти серий число k пар «совпадений» выборок ЭМГ (табл. 3), здесь верхняя строка-номер серии измерений, две последующие - числа k . Из этой таблицы следует, что максимум «совпадений» для 15-ти измерений серий мы имеем при ($F_2=250\text{Н}$): $k_{max}=39$ и $k_{cp}=22$. Аналогичная динамика нами наблюдалась и при анализе *треморграмм* (ТМГ) [1,15-18] и *кардиоинтервалов* (КИ)[6, 7, 22] у мужчин. Все это доказывает реальность эффекта Еськова-Зинченко в электромиографии, что расширяет область примеров неустойчивости выборок x_t параметров гомеостаза организма человека.

Заключение. Методы математического расчета параметров ЭМГ у испытуемого АНШ (в сочетании с традиционными детерминистско-стохастическими методами) в виде парных сравнений выборок ЭМГ и построения матриц (15×15) значений параметров ЭМГ обеспечивают получение объективной информации о функциональном состоянии и степени адекватности реакций организма на физическую нагрузку. Таким образом, при сильном напряжении мышцы ($F_2=250\text{Н}$) наблюдается существенное увеличение значений параметров ЭМГ, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость, а также оценивать степень тренированности (или детренированности) испытуемых.

Разработанный метод персональной оценки параметров ЭМГ при повторях измерений может быть использован в персонализированной медицине для оценки степени различий в состоянии любой динамической системы в норме и при патологии.

Литература

1. Баженова А.Е., Повторейко В.В., Басова К.А., Картоположенко Р.О. Эффект Еськова-Зинченко в описании хаотической динамики параметров нервно-мышечной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 50–56.
2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрин Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.
3. Берестин Д.К., Живаева Н.В., Ермак О.А., Шейдер А.Д. Математические модели эволюции электромиограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 104–110.
4. Буданов В.В., Журавлева О.А., Шелим Л.И., Монастырецкая О.А. Теория хаоса-самоорганизации в описании гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 42–48.
5. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Чертищев А.А., Валиева Е.В. Статистическая устойчивость параметров энтропии для треморограмм и теппинграмм с позиции термодинамики неравновесных систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 97–103.
6. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.
7. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.
8. Еськов В.В. Термодинамика неравновесных систем I.R. Prigogine и энтропийный подход в физике живых систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 7–15.
9. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем. Тула, 2017. 596 с.
10. Еськов В.М., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74
11. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 8. С. 136–139.
12. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
13. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонализированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 25–28.
14. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.
15. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
16. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. 2012. P. 1–6.
17. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. and Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.

18. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.

19. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.

20. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.

21. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

22. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. №1. P. 1–5.

References

1. Bazhenova AE, Povtoreyko VV, Basova KA, Kartopolenko RO. Effekt Es'kova-Zinchenko v opisani khaoticheskoy dinamiki parametrov nervno-myshechnoy sistemy [The effect of Eskova-Zinchenko in the description of the chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:50-6. Russian.

2. Beloshchenko DV, Yakunin VE Potetyurina ES, Korolev YYu. Otsenka parametrov elektromiogramu u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electro-myograms in women under different static stress in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-31. Russian.

3. Berestin DK, Zhivaeva NV, Ermak OA, Sheyder AD. Matematicheskie modeli evolyutsii elektromiogram [Mathematical models of the evolution of electromyograms]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:104-10. Russian.

4. Budanov VV, Zhuravleva OA, Shelim LI, Monastyretskaya OA. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisani gomeostaza [The theory of chaos-self-organization in the description of homeostasis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:42-8. Russian.

5. Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Chertishchev AA, Valieva EV. Statisticheskaya ustoychivost' parametrov entropii dlya tremorogram i teppingram s pozitsii termodinamiki neravnovesnykh system [Statistical stability of entropy parameters for tremorograms and thermograms from the positions of thermodynamics of nonequilibrium systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:97-103. Russian.

6. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh system [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.

7. Galkin VA, Popov YM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeo-staticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.

8. Es'kov VV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigogine i entropiynny podkhod v fizike zhivykh system [Thermodynamics of nonequilibrium systems Prizhogine and the entropy approach in the physics of living systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):7-15. Russian.

9. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticheskikh sistem [End of certainty: chaos of homeostatic systems]. Tula; 2017. Russian.

10. Es'kov VM, Popov YM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization of complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.

11. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.

12. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. Terapevt. 2017;5-6:5-12. Russian.

13. Khadartsev A.A., Es'kov V.M., Kamenev L.I. Novye bioinformatsionnye podkhody v razvitii meditsiny s pozitsiy tret'ey paradigmy [New bioinformational approaches in the development of medicine from the position of the third paradigm] (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'ey paradigmy v meditsine) // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012. № 3. S. 25–28.

14. Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanovich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogram v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:33-40. Russian.

15. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. *Doklady Mathematics*. 2017;95(1):92-4.
16. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. *Measurement Techniques*. 2012:1-6.
17. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. *Biophysics*. 2017;62(1):143-50.
18. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. *Moscow University Physics Bulletin*. 2017;72(3): 309-17.
19. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(1):14-23.
20. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. *Human Ecology*. 2017;3:38-42.
21. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative medicine international*. 2017;4:57-65.
22. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Якунин В.Е., Белошенко Д.В., Камалтдинова К.Р., Потетюрин Е.С. Хаотическая оценка параметров электромиограмм у мужчин при разном статическом усилии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-4.pdf> (дата обращения: 18.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b2fcbce141.20791455.

ГОМЕОСТАТИЧНОСТЬ МЕТЕОПАРАМЕТРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

О.Е. ФИЛАТОВА*, О.Н. БОДИН**, М.Г. КУРОПАТКИНА*, Б.Р. ГИМАДИЕВ*

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

**Пензенский государственный университет, ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Россия,

E-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Аннотация. За последние 30 лет ведутся активные исследования в области особых свойств живых систем, которые демонстрируют эффект Еськова-Зинченко. В этом случае подряд получаемые выборки любых параметров x_i , описывающих особые системы третьего типа – *complexity* не могут демонстрировать сохранение неизменности статистических функций распределения $f(x)$, т.е. произвольно получить $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ невозможно. Одновременно не сохраняются спектральные плотностные сигналов, автокорреляции, фрактальные размерности и т.д. для *complexity*, находящейся в неизменном гомеостазе. Нет стационарных режимов ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$ непрерывно) и нет статистической устойчивости не только у биологических, психологических, медицинских систем, но и у метеопараметров среды обитания человека. Доказывается гомеостатичность (эффект Еськова-Зинченко) для любых метеопараметров и параметров токсичных веществ в атмосфере города, где длительно проживает человек. Предполагается оценивать параметры неживой природы по размерам квазиаттракторов в фазовом пространстве состояний.

Ключевые слова: стохастика, хаос, метеопараметры, матрицы парных сравнений выборок.

HOMEOSTASIS OF METHEO-PARAMETERS OF THE ENVIRONMENT

O.E. FILATOVA*, O.N. BODIN**, M.G. KUROPATKINA*, B.R. GIMADIEV*

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

**Penza State University, Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russia, E-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Abstract. Over the past 30 years, active research has been carried out in the field of special properties of living systems, which demonstrate the Eskov-Zinchenko effect. In this case in succession the obtained samples of any parameters x_i describing singular systems of the third type - complexity can not demonstrate the preservation of the invariance of the statistical distribution functions $f(x)$, i.e. it is impossible to obtain arbitrarily $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$. For complex systems there is no stability of it statistical functional $f(x)$, if special density of signal, autocorrelation $A(t)$ and other different characteristics (for homeostatic systems). There is no stationary regime ($dx/dt \neq 0$, $x_i \neq const$) and absent statistical stability not only for biological, medical, psychological systems but for metheo-parameters x_i we have no stable state too. The authors prove homeostaticity (the Eskov-Zinchenko effect) for any meteorological parameters and parameters of toxic substances in the atmosphere of a city where a person lives for a long time. They assume to estimate the parameters of the inanimate nature according to the size of the quasi-tractors in the phase space of states.

Key words: stochastics, chaos, meteoroparameters, matrix of all emption pair comparison.

Введение. Благодаря усилиям группы ученых Сургута и Тулы в современную науку вводится понятие *систем третьего типа* (СТТ), о которых еще в 1948г. пытался высказываться *W. Weaver* [21]. Однако родоначальником изучения СТТ – *complexity* все-таки необходимо считать Н.А. Бернштейна, который еще в 1947 году выдвинул гипотезу о «повторении без повторений» в биомеханике [1, 17, 22]. Однако ни *W. Weaver*, ни Н.А. Бернштейн не представили точных количественных доказательств особенностей СТТ – *complexity*.

Сейчас становится очевидным, что два нобелевских лауреата (*M. Gell-Mann* и *I.R. Prigogine*), подчеркивая особенность *complexity*, не смогли выйти за рамки *детерминистской и стохастической науки* (ДСН) в описании особых биосистем- *complexity* и только появление *компаратментно-кластерной теории биосистем* (ККТБ) [3-5] как-то приблизило всю современную науку к описанию сложных эмерджентных систем, к их реальному представлению и моделированию. В основе особых свойств СТТ – *complexity* лежит эффект Еськова-Зинченко [1, 2, 11-19], который моделируется в рамках ККТБ [3-5], и который проявляется в отсутствии статистической устойчивости подряд получаемых выборок x_i от одного и того же объекта (например: организма человека) [6-12].

В этом случае две полученные подряд статистические функции в j -й и $j+1$ -й выборках переменной x_i не совпадают, т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ для любого динамического признака x_i , входящего в общий вектор состояния системы (*complexity*) $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$. Вероятности p совпадений таких статистических функ-

ций не превышает в биомеханических системах $p \leq 0,04$. Напомним, что в стохастике мы говорим о совпадении состояний, если доверительная вероятность $\beta \geq 0,95$, а у нас $p \leq 0,04$. Это демонстрирует статистическую неустойчивость СТТ – *complexity*, гомеостатических систем (с позиции новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС)). В рамках ТХС возникает принципиальный вопрос: такими свойствами обладают только биосистемы или имеются примеры гомеостаза и в неживой природе? Ответ на этот вопрос мы представим в нашем сообщении.

1. Понятие гомеостатических систем в теории хаоса-самоорганизации. Сразу отметим, что мы сейчас выходим за рамки первой (детерминистской) парадигмы, где начальное состояние $x(t_0)$ всего вектора состояния системы $x(t)$ в m -мерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС) должно быть задано точно и оно должно быть повторяемо (любое число раз). В рамках второй, стохастической парадигмы мы тоже должны точно знать $x(t_0)$, но конечное состояние $x(t_0)$ для всего вектора состояния системы мы не можем точно знать (до проведения опыта) и в итоге мы работаем с функцией распределения $f(x_i)$. Для таких систем Муавр говорил, что мы не имеем определенности (не только $x(t_k)$), но не имеем и неопределенность (все-таки мы знаем статистическую функцию $f(x_i)$).

Совершенно иная ситуация у нас с системами третьего типа, гомеостатическими системами (*complexity*). В этом случае мы уже не можем произвольно, дважды повторить начальное состояние $x(t_0)$ для СТТ-*complexity*. Если нет повторения $x(t_0)$, то нет задачи Коши (в детерминизме) и нет частоты событий, $p^* = m/n$, т.е. $k=n=1$, событие (и сам процесс) – уникальное, мы не можем сделать $n \geq 2$. Мы не можем повторить и начальное состояние $x(t_0)$. Речь не идет о точном повторении (2 раза) $x(t_0)$, а мы говорим об отсутствии подряд (произвольно) возможности повторить статистические функции распределения $f(x_i)$, т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ для любых j -х выборок СТТ.

Если нет повторов начальных параметров $x(t_0)$ и нет повторов распределений конечных состояний $x(t)$, то про такие системы *I.R. Prigogine* говорил, что они не объект науки. Очевидно, что в рамках современной науки такие неопределенные системы невозможно изучать и описывать. Надежды двух нобелевских лауреатов (*I.R. Prigogine* и *M. Gell-Mann*) на возможности детерминирования хаоса в описании СТТ- *complexity* тоже не оправдались. Динамический хаос требует повторов начальных параметров системы, т.е. $x(t_0)$, но в ТХС мы это не можем выполнить. Одновременно в ТХС для СТТ мы не имеем и равномерного распределения (константа Ляпунова меняет знак непрерывно, автокорреляционные функции не стремятся к нулю).

Таким образом, стохастический подход в описании гомеостатических систем не может быть использован. СТТ-*complexity* демонстрирует калейдоскоп различных статистических функций распределения $f(x)$ для одной и той же переменной x_i , описывающей объект (биосистему), находящейся в неизменном, гомеостатическом состоянии. При этом, СТТ-*complexity* не могут продемонстрировать динамический хаос, у СТТ нет аттракторов Лоренца, они находятся в квазиаттракторах [7-15].

Сохранение параметров гомеостаза в ТХС сводится к сохранению *квазиаттрактора* (КА) – области *фазового пространства состояний* (ФПС), внутри которой непрерывно и хаотически движется вектор состояния системы $x=x(t)=(x_1, x_2, \dots, x_m)^T$. Изменение параметров КА приводит к эволюции системы, к существенному движению КА в m -мерном ФПС. Причем это движение может быть реальным, как движение центра (x_i^c – i -я координата центра КА). Например, объем V_2 для второго КА₂ может быть увеличен в 2 раза ($V_2 \geq 2V_1$) или уменьшен в 2 раза ($V_2 \geq 0,5V_1$) и это уже будет означать существенные изменения параметров КА, т.е. эволюцию КА в ФПС.

Все эти определения и понятия относятся к биосистемам, но в неживой природе тоже имеются системы, которые обладают гомеостатическими свойствами. Это означает, что матрица парных сравнений выборок x_i (для одного объекта в неизменном состоянии) будет показывать ограниченное число k пар совпадений выборок x . Характерный пример такой динамики – это поведение $x_i(t)$ – координаты конечности (пальца) в пространстве по отношению к датчику, регистрирующему $x_i(t)$. Мы представим такую табл. 1, где число пар $k=4$ (в биомеханике). Это означат, что частота такого события (совпадения j -й q -й выборки), при $n=15$ повторах измерений *треморограмм* (ТМГ) у одного и того же испытуемого, находящегося в одном (неизменном) гомеостазе), $p^*=4/105$. В этой таблице всего 105 пар сравнений выборок и только малая часть из них (попарно) может быть отнесена к одной генеральной совокупности ($p \leq 0,04$).

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок треморограмм испытуемого ГДВ (число повторов $N=15$), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p<0,05$, число совпадений $k=4$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00
3	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.57
7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.95	0.00	0.00
8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.82	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
11	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	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	0.00	0.95	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.57	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	

Напомним, что в стохастике мы требуем совпадения событий (например, принадлежности их к одному, конечному доверительному интервалу) с вероятностью $\beta=0,95$ (грубо: из 100 итераций в 95 событие A наступило). У нас же совпадение двух выборок ТМГ происходит с вероятностью $p\leq 0,04$. Более того, если мы потребуем что бы эти пары были подряд (т.е. чтобы $f_j(x_{ij})=f_{j+i}(x_{ij})$), то такое событие происходит с частотой $p^* < 0,01$ (и даже $p < 0,001$ для ТМГ). Для кардиоинтервалов, например, $p^* < 0,04$, что тоже значительно меньше $p=0,95$. Все это означает отсутствие статистической устойчивости у биосистемы, находящейся в одном, гомеостатическом (неизменном) состоянии.

2. Динамика поведения метеопараметров. Человек живет в среде обитания, где также непрерывно (и хаотически) изменяются различные внешние раздражители и параметры среды в целом. Мир звуков, цветов, запахов, вкусов, сигналы от механорецепторов (мышцы также находятся в непрерывном и хаотичном изменении - сокращении) хаотичен. От интерорецепторов (кишечника, сердца и т.д.) идет огромная какофония афферентной активности (афферентации). Все эти сигналы также имеют хаотическую природу (мы не можем предсказать сразу, что мы случайно услышим в следующую минуту). Все это создает гигантские квазиаттракторы состояний нейросетей мозга и состояний функциональных систем организма (ФСО) у каждого конкретного человека [1-8].

Одним из таких факторов, создающих хаос в афферентных кластерах, являются метеопараметры среды: температура воздуха $T=x_1$, давление атмосферы $P=x_2$ и относительная влажность $R=x_3$. В таком трехмерном пространстве состояний (окружающей среды) мы непрерывно находимся. И если этот вектор $x=(x_1, x_2, x_3)^T$ в пределах помещений не испытывает существенных вариаций, то выходя на улицу, человек сразу попадает в хаос метеопараметров среды обитания. Особенно это заметно на Севере РФ (в Югре), где эти три параметра хаотически и непрерывно изменяются.

До настоящего времени мы были уверены, $x_1=T$, $x_2=P$, $x_3=R$ изменяются в рамках стохастики, что мы можем сравнивать статистические функции, функции распределения для одинаковых сезонов года. Но действительность оказалась иная. Если сравнивать январь или июли разных лет (полученных подряд в измерениях), то оказывается, что статистика (статистические функции распределения $f_j(x_i)$, где j - номер выборки, год января (табл.2), например) не может демонстрировать нам какую-либо стабильность (статистическую устойчивость) (табл.3). При построении матриц парных сравнений выборок этих трех координат за одинаковые месяца года мы можем получить число совпадений пар выборок T или P , которые очень похожи на матрицы для треморограмм или теппинграмм (табл. 1).

Таблица 2

Матрица парного сравнения выборок температуры T за месяц январь 1991-2005гг., использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p < 0,05$, число совпадений $k=30$)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
1991		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62	0.00	0.00	0.00	0.00
1992	0.00		0.03	0.01	0.38	0.50	0.00	0.98	0.22	0.15	0.00	0.00	0.00	0.80	0.97
1993	0.00	0.03		0.00	0.05	0.00	0.37	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1994	0.00	0.01	0.00		0.11	0.01	0.00	0.00	0.20	0.06	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
1995	0.00	0.38	0.05	0.11		0.71	0.01	0.66	0.12	0.59	0.00	0.00	0.00	0.76	0.63
1996	0.00	0.50	0.00	0.01	0.71		0.00	0.37	0.98	0.62	0.01	0.00	0.00	0.51	0.32
1997	0.00	0.00	0.37	0.00	0.01	0.00		0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1998	0.00	0.98	0.02	0.00	0.66	0.37	0.01		0.23	0.05	0.00	0.00	0.00	0.56	0.67
1999	0.00	0.22	0.00	0.20	0.12	0.98	0.00	0.23		0.94	0.00	0.00	0.00	0.40	0.08
2000	0.00	0.15	0.00	0.06	0.59	0.62	0.00	0.05	0.94		0.00	0.00	0.00	0.01	0.05
2001	0.62	0.00	0.00	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00
2002	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
2003	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
2004	0.00	0.80	0.00	0.00	0.76	0.51	0.00	0.56	0.40	0.01	0.00	0.00	0.00		0.97
2005	0.00	0.97	0.00	0.00	0.63	0.32	0.00	0.67	0.08	0.05	0.00	0.00	0.00	0.97	

Таблица 3

Матрица парного сравнения выборок температуры T за месяц июль 1991-2009гг., использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости $p < 0,05$, число совпадений $k=38$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1995		0.06	0.00	0.01	0.02	0.06	0.02	0.02	0.09	0.16	0.39	0.87	0.00	0.45	0.93
1996	0.06		0.00	0.44	0.00	0.00	0.00	0.85	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.15
1997	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1998	0.01	0.44	0.00		0.00	0.00	0.00	0.38	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00
1999	0.02	0.00	0.00	0.00		0.60	0.20	0.00	0.81	0.95	0.06	0.11	0.00	0.22	0.19
2000	0.06	0.00	0.00	0.00	0.60		0.15	0.00	0.92	0.41	0.09	0.11	0.00	0.04	0.02
2001	0.02	0.00	0.02	0.00	0.20	0.15		0.00	0.34	0.05	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00
2002	0.02	0.85	0.00	0.38	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.03
2003	0.09	0.00	0.01	0.00	0.81	0.92	0.34	0.00		0.45	0.16	0.25	0.00	0.21	0.05
2004	0.16	0.00	0.00	0.00	0.95	0.41	0.05	0.00	0.45		0.58	0.15	0.00	0.15	0.01
2005	0.39	0.00	0.00	0.00	0.06	0.09	0.03	0.00	0.16	0.58		0.76	0.00	0.87	0.56
2006	0.87	0.03	0.00	0.01	0.11	0.11	0.01	0.03	0.25	0.15	0.76		0.00	0.40	0.68
2007	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
2008	0.45	0.00	0.00	0.00	0.22	0.04	0.00	0.00	0.21	0.15	0.87	0.40	0.00		0.19
2009	0.93	0.15	0.00	0.00	0.19	0.02	0.00	0.03	0.05	0.01	0.56	0.68	0.00	0.19	

Все это доказывает, что и метеопараметры являются параметрами некоторой гомеостатической среды (например, погоды).

Выводы. Особая хаотическая динамика поведения вектора состояния гомеостатической системы характерна не только для параметров организма человека. Общее получение гомеостаза характеризуется эффектом Еськова-Зинченко. В этом случае, полученные подряд выборки компонент x_i всего вектора системы $x(t)$ демонстрируют стохастическую неустойчивость выборок x_i (при парных их сравнениях в матрицах). Число k пар выборок, которые можно отнести к одной генеральной совокупности реально представляет меру стохастичности в организации x_i .

Анализ регистрируемых месяцев за 15 лет в ХМАО-Югре показал, что зимние и летние месяцы демонстрируют большую долю стохастичности (до 30% числа пар k), чем осенние и весенние месяцы сезонов года. Очевидно, что низкая доля стохастичности (менее 20%) оказывает и более негативных эффект на параметры здоровья населения (более высокая смертность и большее число обращений в медучреждения с жалобами на состояние здоровья). В целом, хаос внешней среды порождает и неустойчивость параметров гомеостаза функций организма человека на Севере РФ.

Литература

1. Белощенко Д.В., Майстренко Е.В., Живаева Н.В., Алиев Н.Ш. Хаотическая динамика параметров нервно-мышечной системы у мужчин при многократных повторениях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 5–11.
2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрин Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.
3. Еськов В.В. Термодинамика неравновесных систем I.R. Prigogine и энтропийный подход в физике живых систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 7–15.
4. Еськов В.М., Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция понятия гомеостаза: детерминизм, стохастика, хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, №5. С. 984–997.
5. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.
6. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.
7. Зиллов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.
8. Попов Ю.М., Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е. Хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 32–35.
9. Русак С. Н., Бикмухаметова Л. М., Филатова О. Е., Попов Ю. М. Метеочувствительность и метеопатия: современные хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 19–25.
10. Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 12–18.
11. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
12. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонализированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 25–28.
13. Широков В.А, Томчук А.Г, Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертебро-неврологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38
14. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.
15. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. and Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
16. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.
17. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
18. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.
19. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.
20. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
21. Weaver W. Science and Complexity. Rofkeller Foundation, New York City // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544.
22. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. Vol. 1. P. 1–5.

References

1. Beloshchenko DV, Maystrenko EV, Zhivaeva NV, Aliev NSh. Khaoticheskaya dinamika parametrov nervno-myshechnoy sistemy u muzhchin pri mnogokratnykh povtoreniyakh [Chaotic dynamics of parameters of

the neuromuscular system in men with repeated repetitions]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:5-11. Russian.

2. Beloshchenko DV, Yakunin VE Potetyurina ES, Korolev YYu. Otsenka parametrov elektromiogramma u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electro-myograms in women under different static stress in the repetition mode]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):26-31. Russian.

3. Es'kov VV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigogine i entropiynny podkhod v fizike zhivyykh system [Thermodynamics of nonequilibrium systems Prizhogine and the entropy approach in the physics of living systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(2):7-15. Russian.

4. Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of the concept of homeostasis: de-terminism, stochastic, chaos-self-organization]. *Biofizika*. 2017;62(5):984-97. Russian.

5. Es'kov VM, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primeneni biofiziki v meditsine [The problem of choice of abstraction in the application of biophysics in medicine]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(1):158-67. Russian.

6. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Pri-gozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [Teorema Glensdorfa - Pri-gozhina v opisani khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse]. *Ekologiya cheloveka*. 2017;5:27-32. Russian.

7. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya sta-tisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardio-intervals]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2017;164(8):136-9. Russian.

8. Popov YM, Rusak SN, Bismukhametova LM, Filatova OE. Khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Chaotic methods for estimating weather dynamics using the example of Hmao-Yugra]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:32-5. Russian.

9. Rusak SN, Bismukhametova LM, Filatova OE, Popov Y M. Meteochuvstvitel'nost' i me-teopatiya: so-vremennye khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Meteosensitivity and me-theopathy: modern chaotic methods for estimating weather dynamics using the example of Hmao-Yugra]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:19-25. Russian.

10. Filatova DY, El'man KA, Srybnik MA, Glazova OA. Sravnitel'nyy analiz khaoticheskoy dinamiki parametrov kardio-respiratornoy sistemy detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Comparative analysis of the chaotic dynamics of the parameters of the cardio-respiratory system of the children's and youth population of Yugra]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:12-8. Russian.

11. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. *Terapevt*. 2017;5-6:5-12. Russian.

12. Shirokov VA Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebro-nevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebro-neurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2017;3(1):34-8. Russian.

13. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kamenev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razviti meditsiny s pozitsiy tret'ey paradigmy [New bioinformational approaches in the development of medicine from the position of the third paradigm] (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'ey paradigmy v meditsine). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;3:25-8. Russian.

14. Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanovich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogramma v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:33-40. Russian.

15. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA. Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. *Doklady Mathematics*. 2017;95(1):92-4.

16. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. *Moscow University Physics Bulletin*. 2017;72(3):309-17.

17. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV. Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. *Biophysics*. 2017;62(1):143-50.

18. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(1):14-23.

19. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. *Human Ecology*. 2017;3:38-42.

20. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pan W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative medicine international*. 2017;4:57-65.

21. Weaver W. Science and Complexity. Rokfeller Foundation, New York City. American Scientist. 1948;36:536-44.

22. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Филатова О.Е., Бодин О.Н., Куропаткина М.Г., Гимадиев Б.Р. Гомеостатичность метеопараметров окружающей среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-5.pdf> (дата обращения: 18.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b38c672761.96616593.

ИЗМЕНЕНИЕ КВАЗИАТТРАКТОРОВ ТРЕМОРОГРАММ ИСПЫТУЕМЫХ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

Д.К. БЕРЕСТИН, О.А. ГЛАЗОВА, К.Р. КАМАЛТДИНОВА, Б.Р. ГИМАДИЕВ

БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина 1, Сургут, 628400, Россия,
E-mail: bdk0720@gmail.com

Аннотация. В представленной работе рассматривается влияние локального холодового воздействия на параметры нервно – мышечной системы отдельного человека (треморограммы). Показано применение метода многомерных фазовых пространств, который обеспечивает расчет количественной меры для оценки хаотической динамики на примере работы нервно-мышечной системы. При изучении и моделировании сложных биологических объектов (*complexity*) возникает возможность внедрения традиционных физических методов в биологические исследования и новых методов на базе теории хаоса-самоорганизации. В конечном итоге анализ состояния биомеханической системы производился на основе сравнения площадей S_G квазиаттрактора. Показано изменение площадей квазиаттракторов S_G при холодовом стрессе. Были построены фазовые плоскости для всех 15-ти выборок (N) из 15-ти серий (n) экспериментов каждого испытуемого до и после локального холодового воздействия. Для КА были рассчитаны площади S , которые находились как произведение двух вариационных размахов фазовых координат Δx_1 и Δx_2 , т.е. $S = \Delta x_1 \times \Delta x_2$. В результате было установлено, что площади S квазиаттрактора выборок треморограмм изменяются однонаправленно в сторону увеличения S в зависимости от степени физической подготовленности, такая динамика наблюдается у всех испытуемых, которые не имеют адаптации к холодовому стрессу, но она индивидуальна.

Ключевые слова: холодовый стресс, треморограмма, квазиаттрактор, эффект Еськова-Зинченко.

THE CHANGE IN THE QUASI-ATTRACTOR OF TREMOROGRAMM SUBJECTS
WHEN EXPOSED TO COLD STRESS

D.K. BERESTIN, O.A. GLAZOVA, K.R. KAMALTDINOVA, B.R. GIMADIEV

Surgut State University, Lenina str., 1, Surgut, 628403, Russia, E-mail: bdk0720@gmail.com

Abstract. In the present work it was treated a local cold exposure effects of the parameters of the neuromuscular system of one (every) person (tremorogramm). It was shows the application of the method of multidimensional phase spaces, which is a quantitative measure of assess chaotic dynamics on the example of the neuromuscular system. We study and modeling of complex biological objects (complexity), as the possibility arises of the integration of traditional physical techniques in biological research and new methods based on the theory of chaos-self-organization. Ultimately, the analysis of the state of the biomechanical system made on the basis of comparison of the volume V_G of quasiattractor. It was showed the changing of the volume of quasi-attractor V_G during cold stress. We built the phase plane for all 15 samples of experiments for each subject before and after local cold exposure. The KA was calculated by the area S , which were the product of two variation ranges of the phase coordinates Δx_1 and Δx_2 , i.e. $S = \Delta x_1 * \Delta x_2$. In the result, it was found that the area S of quasiattractor samples tremorogramm directional change in the direction of increasing S , depending on the degree of physical fitness, such dynamics is observed in all subjects which do not have adaptation to cold stress, but it is individual.

Key-words: cold stress, tremorogramm, quasiattractor, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Охлаждение организма возникает вследствие длительного воздействия низкой температуры окружающей среды на все тело. Оно может даже привести к смерти. В условиях продолжительного действия холода одежда перестает выполнять роль защитного приспособления, а механизмы терморегуляции организма не в состоянии обеспечить нормальную температуру тела. Неблагоприятное действие низкой температуры усиливается при повышенной влажности воздуха и ветре. Истощение организма, состояние голода, опьянения, сон, шок, кровопотеря, заболевания и повреждения, а также неподвижное состояние тела способствуют общему охлаждению. Оно быстрее развивается у детей и стариков. Имеют значение и индивидуальные особенности [5-9].

На действие низкой температуры организм вначале отвечает защитными реакциями, стараясь сохранить температуру тела. Максимально снижается теплоотдача: поверхностные сосуды сокращаются, кожа становится бледной. Увеличивается теплообразование: вследствие рефлексорного сокращения мышц человек начинает дрожать, усиливается обмен веществ в тканях, в процессе которого организм

расходует свои запасы, в частности гликоген и сахар. Содержание последних в печени и крови резко снижается [12-19]. При продолжающемся действии холода компенсаторные возможности организма (теплорегуляция) иссякают, и температура тела снижается, что ведет к нарушению нормальной деятельности важнейших органов и систем, в первую очередь центральной нервной системы [8-13, 17]. Кровеносные сосуды кожи расширяются, она становится синюшной. Мышечная дрожь прекращается. Дыхание и пульс резко замедляются, артериальное давление падает. Понижается обмен веществ. Наступает кислородное голодание тканей из-за снижения их способности поглощать кислород крови. Цвет крови становится ярко-алым. Нервная система находится в состоянии угнетения, что ведет к почти полной потере чувствительности. Слабее воспринимаются раздражения, поступающие из внешней среды, в частности чувство холода [1-6].

Объекты и методы исследования. К данному исследованию была привлечена группа испытуемых мужчин в возрасте от 21 до 27 лет, число испытуемых 18 человек. В основе работы устройства регистрации *треморграмм* (ТМГ) лежат токовихревые датчики с блоками усилителей, фильтров, которые подключаются к блоку 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). Использовались датчики токовихревого типа в биофизическом измерительном комплексе. Регистрация ТМГ происходила с периодом квантования $\Delta t=10$ мсек, где в результате были получены некоторые выборки $x_j=x_j(t)$, которые представляли положение пальца с металлической пластинкой (2) в пространстве (рис. 1) по отношению к датчику (1) регистрации координаты x_i (положение пальца в пространстве) в виде выборок ТМГ x_i . Далее сигнал $x_i(t)$ дифференцировался и получался вектор $x(t)=(x_1, x_2)^T$. Вся установка включала в себя токовихревой датчик, усилители сигнала, АЦП и ЭВМ, которая кодировала и сохраняла информацию в виде отдельных файлов [13, 17-24].

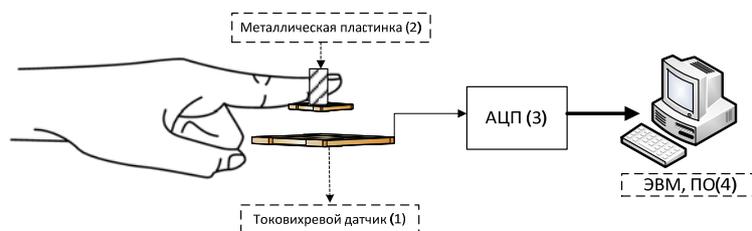


Рис.1. Схема биоизмерительного комплекса регистрации тремора и теппинга

Для каждого испытуемого регистрировались параметры ТМГ до и после локального холододового воздействия т.о. получалась 15-ть различных выборок в двух различных состояниях. Испытуемый погружал кисть в емкость с водой с температурой $T \approx 2-4$ °С, после чего производилась регистрация ТМГ после локального холододового воздействия. С помощью ЭВМ производилась визуализация данных, полученных с биоизмерительного комплекса, затем строилась временная развертка сигнала, которая преобразовывалась дискретизацией сигнала в некоторые числовые ряды (выборки ТМГ) [14, 15, 20-24].

На основе полученного вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$ строились *квазиаттракторы* (КА) динамики поведения $x(t)$ и определялись площади полученных KAS_G по формуле $S_G^{max} \geq \Delta x_1 \times \Delta x_2 \geq S_G^{min}$, где Δx_1 - вариационный размах величины ТМГ, а Δx_2 - размах изменений для $x_2(t)$ скорости изменения ТМГ [19-23]. В конечном итоге анализ состояния нервно-мышечной системы проводился на основе сравнения площади КА в виде S (рис. 2).

Результаты и их обсуждение. Нами были построены фазовые плоскости для всех 15-ти выборок (N) из 15-ти серий (n) экспериментов каждого испытуемого до и после локального холододового воздействия. Для КА были рассчитаны площади S , которые находились как произведение двух вариационных размахов фазовых координат Δx_1 и Δx_2 , т.е. $S = \Delta x_1 \times \Delta x_2$ [3-9].

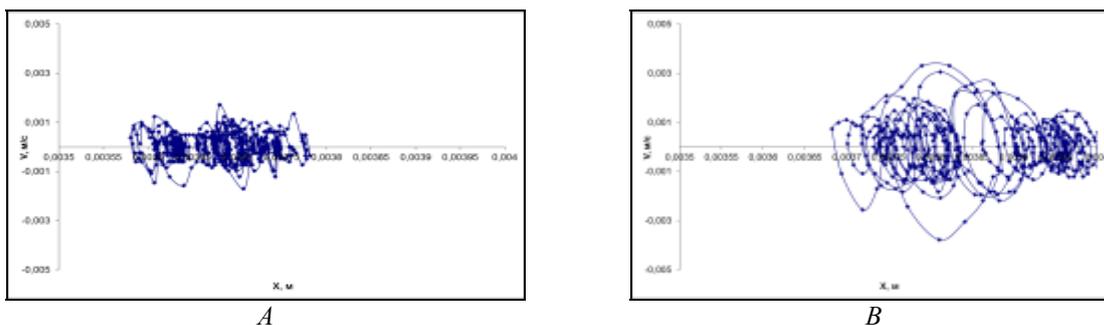


Рис.2. Результаты обработки данных, полученных при регистрации треморограмм; испытуемый БАН как типичный пример всей группы: *A* – фазовая траектория КА до локального холодого воздействия с площадью $S_{I_{до}} = 0,69 \times 10^{-6}$ у.е.; *B* – фазовая траектория КА после локального холодого воздействия с площадью $S_{I_{после}} = 2,29 \times 10^{-6}$ у.е.

Расчет значения площадей S для КА для одного испытуемого (как типичный пример изменения S КА для всей группы) при 15-ти повторах эксперимента, до и после локального холодого воздействия показал существенные статистические различия между выборками 15-ти SKA до локального холодого воздействия и после воздействия. Для примера на рис. 3 мы представляем диаграмму средних значений S_1 (до охлаждения) и S_2 (после локального холодого воздействия).

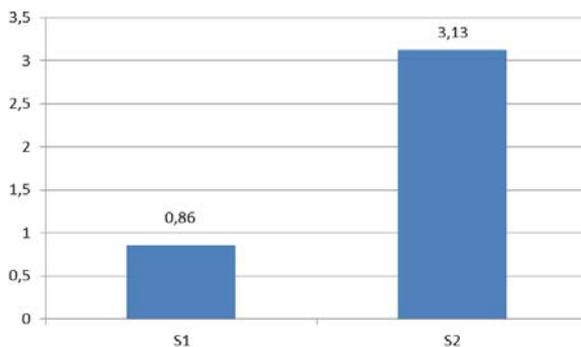


Рис.3. Диаграмма изменения площадей КА S испытуемого БАН при локальном холодом охлаждении S_1 (до охлаждения) и S_2 (после локального холодого воздействия)

При этом вектор $x(t) = (x_1, x_2)^T$ совершал непрерывные хаотические движения в пределах этих КА (их S). Анализ всех полученных значений S представляет схожую картину в виде данных испытуемого БАН (как типового). Значения S выборок ТМГ испытуемого БАН для одной из серий эксперимента (до локального холодого воздействия) находятся в диапазоне от $0,1 \times 10^{-6}$ до $3,05 \times 10^{-6}$ у.е. и от $0,21 \times 10^{-6}$ до $6,35 \times 10^{-6}$ после локального холодого воздействия. Уже в первом приближении S для КА демонстрировали различия значений до и после локального холодого воздействия. При расчете среднего значения площадей $\langle S \rangle$ и стандартного отклонения (σ, \pm), были получены следующие данные: среднее значение площади КА $\langle S_1 \rangle$ до холодого воздействия равна: $\langle S_1 \rangle = 0,86 \times 10^{-6} \pm 0,84 \times 10^{-6}$ у.е.; $\langle S_2 \rangle$ в условиях после локального холодого воздействия равна: $\langle S_2 \rangle = 3,13 \times 10^{-6} \pm 1,67 \times 10^{-6}$ у.е. Эти данные свидетельствуют о том, что в после локального холодого воздействия у испытуемого БАН происходит увеличение площади КА в 3,64 раза. Таким образом, площадь S для КА выборок ТМГ изменяются однонаправленно в сторону увеличения S в зависимости от степени физической подготовленности. В целом, такая динамика наблюдается у всех испытуемых, которые не имеют адаптации к холодому стрессу. Однако она индивидуальна и ее расчет в рамках стохастики весьма затруднителен. Более того, вся теория хаоса – самоорганизации разрабатывается сейчас для индивидуальной медицины, когда каждый пациент имеет свои параметры в норме и при патологии [1-9].

Выводы. Локальное холодое воздействие изменяет значения параметров площадей SKATMG, о чем свидетельствуют статистические значимые изменения площадей КА. Качественно изменение можно увидеть на изменении геометрии и конфигурации КА на фазовой плоскости. Количественные характеристики КА показывают однонаправленное увеличение площадей S КА для группы испытуемых при локальном охлаждении, которые не имеют адаптации к холодому стрессу.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Белощенко Д.В., Мирошниченко И.В., Воробьева Л.А. Проблема статистической неустойчивости кардиоинтервалов в получаемых подряд выборках неизменного гомеостаза в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 36–42.
2. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрин Е.С., Королев Ю.Ю. Оценка параметров электромиограмм у женщин при разном статическом усилии в режиме повторения // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 26–31.
3. Буданов В.В., Журавлева О.А., Шелим Л.И., Монастырецкая О.А. Теория хаоса-самоорганизации в описании гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 42–48.
4. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Чертищев А.А., Валиева Е.В. Статистическая устойчивость параметров энтропии для треморограмм и теппинграмм с позиции термодинамики неравновесных систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 97–103.
5. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.
6. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.
7. Еськов В.В. Термодинамика неравновесных систем I.R. Prigogine и энтропийный подход в физике живых систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 2. С. 7–15.
8. Еськов В.В. Компарментно-кластерный подход в решении оптимизационных задач в теории эпидемии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 55–62.
9. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.
10. Еськов В.М., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74.
11. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа – Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. №5. С. 27–32.
12. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальные исследования статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 8. С. 136–139.
13. Мирошниченко И.В., Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Потетюрин Е.С. Эффект Еськова-Зинченко в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 13–17.
14. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 4. С. 192–194.
15. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Каменев Л.И. Новые биоинформационные подходы в развитии медицины с позиций третьей парадигмы (персонализированная медицина – реализация законов третьей парадигмы в медицине) // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 25–28.
16. Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодового раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 3–4. С. 100–105.
17. Широков В.А., Томчук А.Г., Роговский Д.А. Стохастический и хаотический анализ вертебро-неврологических показателей пациентов при остеохондрозе позвоночника в условиях севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 1. С. 34–38.
18. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.
19. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
20. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
21. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.
22. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.
23. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.

24. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect "Repetition without Repetition" // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. № 1. P. 1–5.

References

1. Bashkatova YV, Beloshchenko DV, Miroshnichenko IV, Vorob'eva LA. Problema statisticheskoy neustoychivosti kardiointervalov v poluchaemykh podryad vyborkakh neizmennoy gomeostaza v usloviyakh Severa RF [The problem of statistical instability of cardiointervals in consecutive samples of unchanged homeostasis in conditions of the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):36-42. Russian.
2. Beloshchenko DV, Yakunin VE Potetyurina ES, Korolev YYu. Otsenka parametrov elektromiogrammu u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electro-myograms in women under different static stress in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-31. Russian.
3. Budanov VV, Zhuravleva OA, Shelim LI, Monastyretskaya OA. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisaniy gomeostaza [The theory of chaos-self-organization in the description of homeostasis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:42-8. Russian.
4. Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Chertishchev AA, Valieva EV. Statisticheskaya ustoychivost' parametrov entropii dlya tremorogrammi i teppingrammi s pozitsii termodinamiki neravnovesnykh sistem [Statistical stability of entropy parameters for tremorograms and thermograms from the positions of thermodynamics of nonequilibrium systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:97-103. Russian.
5. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.
6. Galkin VA, Popov YM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeo-staticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.
7. Es'kov VV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigogine i entropiynyy podkhod v fizike zhivykh sistem [Thermodynamics of nonequilibrium systems Prigogine and the entropy approach in the physics of living systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(2):7-15. Russian.
8. Es'kov VV. Kompartimentno-klasternyy podkhod v reshenii optimizatsionnykh zadach v teorii epidemii [The cluster-cluster approach in solving optimization problems in the theory of the epidemic]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:55-62. Russian.
9. Es'kov VM, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choice of abstraction in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.
10. Es'kov VM, Popov YM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization of complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.
11. Es'kov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa – Pri-gozhina v opisaniy khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigozhin theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.
12. Zilov VG, Khadartsev AA, Es'kov VV, Es'kov VM. Eksperimental'nye issledovaniya statisticheskoy ustoychivosti vyborok kardiointervalov [Experimental studies of the statistical stability of samples of cardiointervals]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;164(8):136-9. Russian.
13. Miroshnichenko IV, Bazhenova AE, Beloshchenko DV, Potetyurina ES. Effekt Es'kova-Zinchenko v usloviyakh lokal'nogo kholodovogo vozdeystviya [The effect of Eskova-Zinchenko in conditions of local cold exposure]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:13-7. Russian.
14. Khadartsev AA, Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Fractal patterns of development of man and mankind on the basis of the change of the three paradigms]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;4:192-4. Russian.
15. Khadartsev AA, Es'kov VM, Kamenev LI. Novye bioinformatsionnye podkhody v razvitii meditsiny s pozitsiy tret'ey paradigm [New bioinformational approaches in the development of medicine from the position of the third paradigm] (personifitsirovannaya meditsina – realizatsiya zakonov tret'ey paradigm v meditsine). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;3:25-8. Russian.
16. Morozov VN, Khadartsev AA, Vetrova YV, Gus'kova OV. Nespetsificheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mekhanizmy adaptatsii k dlitel'nomu vozdeystviyu kholodovogo razdrzhitelya [Nonspecific (synthoxic and katatoxic) mechanisms of adaptation to the long-term effects of the cold stimulus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(3–4):100-5. Russian.
17. Shirokov VA, Tomchuk AG, Rogovskiy DA. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebro-nevrologicheskikh pokazateley patsientov pri osteokhondroze pozvonochnika v usloviyakh severa [Stochastic and chaotic analysis of vertebro-neurological parameters of patients with osteochondrosis of the spine in conditions of the north]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):34-8. Russian.

18. Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanovich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogram v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:33-40. Russian.

19. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.

20. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

21. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. Moscow University Physics Bulletin. 2017;72(3):309-17.

22. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(1):14-23.

23. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. Human Ecology. 2017;3:38-42.

24. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Берестин Д.К., Глазова О.А., Камалтдинова К.Р., Гимадиев Б.Р. Изменение квазиаттракторов треморограмм испытуемых при воздействии холодового стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-6.pdf> (дата обращения: 19.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b40a7a8642.40010321.

**СИСТЕМА СТОХАСТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК СЕРДЦА**

В.Г. ПОЛОСИН

*ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Россия,
E-mail: physics@pnzgu.ru*

Аннотация. В рамках нового подхода системного анализа и синтеза рассмотрена концепция мониторинга электрофизиологических характеристик сердца. Представлена общая схема концепций и разработан алгоритм работы системы стохастического мониторинга состояния электрофизиологических характеристик сердца. Предложен формальный аппарат для реализации алгоритма на базе энтропийно-параметрического способа анализа заболеваний сердца в пространстве коэффициента энтропии.

Ключевые слова: системный анализ и синтез, энтропия, сердце, параметры

**STOCHASTIC MONITORING SYSTEM HEART OF ELECTROPHYSIOLOGICAL
CHARACTERISTICS**

V.G. POLOCIN

Penza State University, Krasnyistr, 40, Penza, 440026, Russia, E-mail: physics@pnzgu.ru

Abstract. In the framework of new approach to system analysis and synthesis, the concept of monitoring the electrophysiological characteristics of the heart has been considered. The general scheme of the concept is presented and the algorithm of stochastic monitoring of electrophysiological characteristics of the heart has been developed. A formal apparatus for realizing an algorithm based on the entropy-parametric method of analyzing heart diseases in the entropy coefficient space is proposed.

Key words: system analysis and synthesis, entropy, heart, parameters.

Введение. В развитых странах основной фактор смертности населения связан с заболеваниями *сердечно-сосудистой системы* (ССС). В соответствии с информационным бюллетенем Всемирной организации здравоохранения №317 от 2015 г. ежегодно от *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) умирают около 17 млн. человек, что составляет примерно 29 % всех случаев смертности. Снижение смертности от ССЗ возможно при обнаружении патологий в начале их развития. В этой связи, *своевременность и доступность* диагностики заболеваний сердца является важнейшей проблемой современного здравоохранения. Одним из путей решения этой проблемы является мониторинг состояния сердца.

Совершенствование технологий определило развитие миниатюрных устройств регистрации физиологических параметров человека, способных совместно с мобильными вычислительными устройствами организовать непрерывный мониторинг *электрокардиосигнала* (ЭКС) и контроль *электрофизиологических характеристик* (ЭФХ) сердца при повседневной деятельности за пределами клиники.

1. Основные задачи мониторинга ЭКГ. Задача мониторинга ЭКС состоит в выявлении и предупреждении развития заболевания сердца посредством неинвазивного контроля его ЭФХ при регистрации ЭКС, оценке диагностических *показателей* и получении предварительного диагноза о наличии или возможном развитии *заболевания при отклонении показателей* от их *нормальных значений*.

Современные средства поддержки принятия решений на различных этапах оказания кардиологической помощи реализуют алгоритмический подход обработки и анализа регистрируемых данных, согласно которому все процессы в сердце происходят по строгим правилам для получения диагностических сведений о его состоянии необходимо выполнить ряд последовательных преобразований ЭКС. Такой подход *не учитывает* обусловленных состоянием тканей сердца вероятностных закономерностей при наблюдении электрической активности и распространении автоволн.

Следовательно, для решения одной из важнейших проблем современного здравоохранения – повышения эффективности диагностики заболеваний сердца – *актуально* создание вероятностно-информационной концепции мониторинга ЭФХ сердца, направленной на выявление статистических закономерностей при обработке ЭКС и исследования электрической активности с помощью стохастических моделей [1-6,16-20].

Для современной кардиологии актуально *направление* разработки методов и средств неинвазивной ЭКГ диагностики, не травмирующих пациента при обследовании, и предоставляющих объективные количественные данные о развитии заболевания. Существующие методы требуют совершенствования ди-

агностики состояния сердца в условиях свободной двигательной активности. Автором предлагается выявление новых симптомов ССЗ на основе вероятностного похода и стохастического моделирования ЭФХ сердца, расширяющих возможности методов неинвазивной диагностики по результатам обследования ЭКС.

2. Концепция мониторинга состояния сердца на основе вероятностного и информационного походов. Для выявления новых диагностических параметров состояния сердца рассмотрена взаимосвязь энтропий термодинамических и информационных процессов. Электрическая активность сердца и градиент электрохимического потенциала вызваны процессами ионного обмена в возбудимых тканях при распространении трансмембранного потенциала действия. При этом энергия, затрачиваемая на развитие потенциала действия, полностью превращается в тепловую энергию и рассеивается в окружающей среде за счёт сопряжённых процессов [1-4, 8-10].

Развитие потенциала действия в тканях сердца регистрируется по изменению потенциалов на поверхности грудной клетки пациента, но при прохождении потенциала действия продукция энтропии *отражается* в свойствах регистрируемого на поверхности торса ЭКС. При этом уменьшение избыточной энтропии в системе происходит за счёт электрических токов, генерируемых под действием градиента электрохимического потенциала в тканях сердца. Таким образом, скорость продукции термодинамической энтропии отражена в изменении *потенциалов*, фиксируемых при ЭКГ-обследовании [7-9, 22].

Вероятностная концепция контроля термодинамической активности сердца по хаотичности изменения потенциалов ЭКС реализована в системе стохастического мониторинга состояния и ЭФХ сердца. Концепция направлена на решение проблемы совершенствования методов и средств неинвазивной кардиодиагностики. Для этого на основе выделения составных частей проблемы проработаны три составляющие концепции стохастического мониторинга состояния и ЭФХ сердца и предложены методы решения. Перспективы применения концепции в области диагностики ЭКС иллюстрируют способы выделения новой диагностической информации ЭКС, мониторинга состояния и ЭФХ сердца, основанные на энтропийно-параметрическом анализе. Содержание концепции иллюстрирует рис. 1.

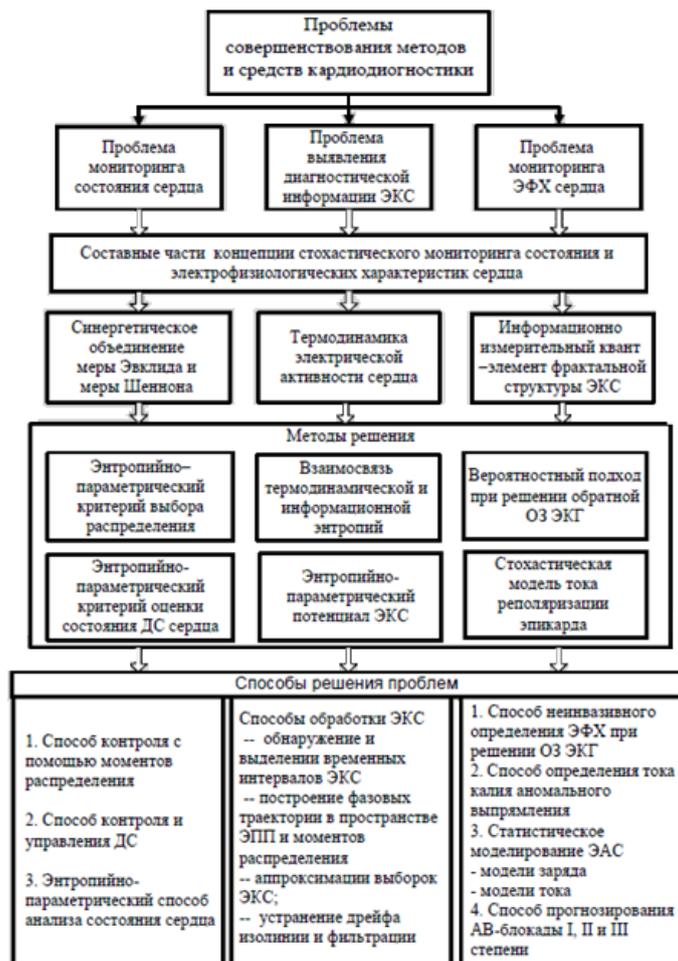


Рис. 1. Концепция стохастического мониторинга состояния и электрофизиологических характеристик сердца

Другое достоинство применения меры ЭПП состоит в выборе формы функции по значению коэффициента энтропии и определения масштаба, однозначно связанного с мерой ЭПП.

Предложенная мера ЭПП использована для построения контроля неупорядоченности выборки на основе параметров аппроксимирующего распределения посредством минимизации разности между мерами энтропийно-параметрических потенциалов выборки результатов ЭКС и аппроксимируемым распределением. Так как динамическая система сердца находится в области устойчивого стационарного состояния (это наша базовая гипотеза), то она стремится к минимуму продукции энтропии и энергии, что соответствует минимуму ЭПП [1-10].

Сохранение упорядоченности последовательности событий ЭКС обеспечивает сохранение формы распределения значений ЭКС. Искажение формы зубцов, смещений интервалов, изменение их длительности трансформирует состав и видоизменяет форму распределения значений выборки ЭКС. В медицине традиционно для контроля формы распределения используют оценки эксцесса и асимметрии, характеризующие островеершинность и симметричность распределения соответственно. Для выявления границ и условий применения моментов μ_s -го порядка при анализе формы распределения в работе построен статистический ряд для аппроксимации сортированной последовательности отсчётов ЭКС:

$$u_i = Me(U) + \sigma(U) \frac{\tau_{1/2} - t_i}{\Delta\tau} \cdot \left(1 + \sum_{s=3}^n \left(\frac{\mu_s(U)}{(\mu_2(U))^s} \cdot \frac{(\tau_{1/2} - t_i)^{s-2}}{\Delta\tau^{s-2} \cdot (s-1)!} \right) \right), \quad (2)$$

При разложении до четвёртого момента ряд имеет форму:

$$u_i = Me(U) + \sigma(U) \left(\frac{\tau_{1/2} - t_i}{\Delta\tau \cdot 1!} + As(U) \frac{(\tau_{1/2} - t_i)^2}{\Delta\tau^2 \cdot 2!} + Ex(U) \frac{(\tau_{1/2} - t_i)^3}{\Delta\tau^3 \cdot 3!} \right). \quad (3)$$

где $Me(U)$, $\sigma(U)$, $As(U)$ и $Ex(U)$ – медиана, среднее квадратическое отклонение, асимметрия и эксцесс выборки U случайных значений одного цикла ЭКС; $\tau_{1/2}$ – интервал времени, равный половине цикла одного сокращения сердца; $\Delta\tau$ – варьируемый интервал времени.

Качество аппроксимации сортированной последовательности отсчётов ЭКС оценивается по разности аппроксимации сортированных отсчётов с помощью статистического ряда (2) и значений отсчётов [8-11].

Нами показано, что многим распределениям соответствуют близкие сортированные ряды отсчётов ЭКС, что затрудняет анализ форм распределений на основе статистических параметров. Дополнительную информацию об упорядоченности состояния объекта содержит информационная энтропия ЭКС. Для оценки формы распределения применяется коэффициент энтропии K_ε , равный отношению энтропийного потенциала к среднему квадратическому отклонению. На рис. 4 изображены эпюры кривых несимметричных распределений Вейбулла-Гнеденко и Гамма-распределения в пространстве коэффициента энтропии, асимметрии и контрэксцесса. Из эпюр следует, что не различимые в пространстве асимметрии и контрэксцесса распределений Вейбулла-Гнеденко и Гамма-распределения хорошо различимы при использовании коэффициента энтропии.

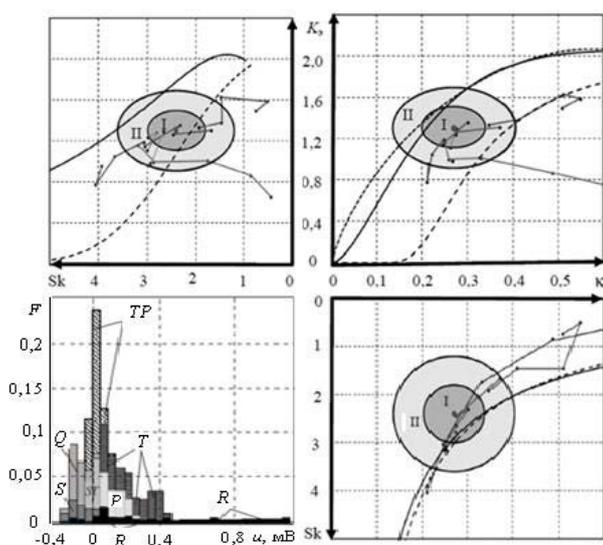


Рис. 4. Энтропийно-параметрический способ анализа заболевания в пространстве коэффициента энтропии, асимметрии и контрэксцесса

Энтропийно-параметрический критерий оптимального состояния сердца для системы мониторинга ЭКС имеет форму:

$$\gamma = \sqrt{\left(\frac{K_s - K_{s0}}{a \cdot K_{s0}}\right)^2 + \left(\frac{\kappa - \kappa_0}{b \cdot \kappa_0}\right)^2 + \left(\frac{As - As_0}{c \cdot As_0}\right)^2}, \quad (4)$$

где K_{s0}, K_0 и As_0 – оптимальные коэффициент энтропии, контрэкссесс и асимметрия для здорового состояния сердца; a, b и c – параметры границ зон состояний сердца, K_s, κ и As и – коэффициент энтропии, контрэкссесс и асимметрия распределения значений исследуемой выборки значений кардиоцикла.

Анализ заболеваний в пространстве энтропийного коэффициента, асимметрии и контрэкссесса позволяет реализовать новые функции контроля состояния сердца с помощью минимизации ЭПП. Для нахождения состояния сердца в области оптимальных состояний необходимо чтобы энтропийно-параметрический критерий не превышал некоторого предельного значения: *max*. Например, при нормальной работе сердца перемещение изображающей точки находится в условной области I (рис. 4) и не требует медицинского вмешательства (*health*). Переход в области II соответствует возможному заболеванию сердца (*achy*). Эти участки кардиограммы содержат диагностическую информацию о состоянии сердца. При наличии патологии заболевания нарушается упорядоченность процессов, что изменяет распределение значений ЭКС. Тогда изображающая точка оказывается за пределами границы условно здорового состояния. Выход за пределы области II (рис. 4) требует немедленного медицинского вмешательства. По направлению смещения изображающей точки состояния человека определяют симптомы и характер заболевания.

Вывод. Предложенный способ стохастического мониторинга и контроля ЭФХ сердца на основе вероятностного подхода позволяет повысить точность диагностического анализа ЭКС и расширить функциональные возможности систем кардиодиагностики.

Литература

1. Белощенко Д.В., Башкатова Ю.В., Мирошниченко И.В., Воробьева Л.А. Проблема статистической неустойчивости кардиоинтервалов в получаемых подряд выборках неизменного гомеостаза в условиях Севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 36–42.
2. Буданов В.В., Журавлева О.А., Шелим Л.И., Монастырецкая О.А. Теория хаоса-самоорганизации в описании гомеостаза // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 42–48.
3. Галкин В.А., Филатова О.Е., Журавлева О.А., Шелим Л.И. Новая наука и новое понимание гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 75–86.
4. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.
5. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Соколова А.А. Оценка степени синергизма в динамике кардиореспираторной системы // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 87–96.
6. Еськов В.М., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.
7. Еськов В.М., Попов Ю.М., Якунин В.Е. Конец определенности в естествознании: хаос и самоорганизация complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 64–74.
8. Полосин В.Г. Разработка и исследование модели восстановления миокарда для прогнозирования АВ блокад // Мехатроника. Автоматизация. Управление. 2013. №12. С. 59–64.
9. Полосин В.Г., Бодин О.Н. Критерии оптимального управления динамической системой // Труды МФТИ. 2015. Том 7. № 3 (27). С. 131–139.
10. Полосин В.Г., Бодин О.Н. Энтропийно-параметрический критерий проверки адекватности модели распределения ионных токов миокарда // Информационные технологии. 2016. Т. 22, № 1. С. 65–71.
11. Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 12–18.
12. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
13. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
14. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.

15. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.
16. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // Human Ecology. 2017. №3. P. 38–42.
17. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // Integrative medicine international. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
18. Polosin V.G. Information – theoretic method for hypothesis testing with nonsymmetrical distributions // Measurement Techniques. 2014. Vol. 56, №12. P. 1318–1322.
19. Polosin V.G. Isoline Drift Correction in Digital Processing of the Electrocardiosignal // Biomedical Engineering. 2016. Vol. 50, № 2. P. 119–123.
20. Polosin V.G. Information & Probability Approach to the Evaluation of Dynamic Heart System // 18-th International Conference on Micro–Nanotechnologies and Electron Devices EDM. 2017. P. 601–604.
21. Polosin, V.G. Portable Cardioanalyzer // 18-th International Conference on Micro–Nanotechnologies and Electron Devices EDM. 2017. P. 605–609.
22. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017. №1. P. 1–5.

References

1. Beloshchenko DV, Bashkatova YV, Miroshnichenko IV, Vorob'eva LA. Problema statisticheskoy neustoychivosti kardiointervalov v poluchaemykh podryad vyborkakh neizmennogo gomeostaza v usloviyakh Severa RF [The problem of statistical instability of cardiointervals in consecutive samples of unchanged homeostasis in conditions of the North of Russia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):36-42. Russian.
2. Budanov VV, Zhuravleva OA, Shelim LI, Monastyretskaya OA. Teoriya khaosa-samoorganizatsii v opisaniy gomeostaza [The theory of chaos-self-organization in the description of homeostasis]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:42-8. Russian.
3. Galkin VA, Filatova OE, Zhuravleva OA, Shelim LI. Novaya nauka i novoe ponimanie gomeostaticheskikh sistem [New science and a new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:75-86. Russian.
4. Galkin VA, Popov YM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeo-staticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:63-9. Russian.
5. Es'kov VV, Bashkatova YV, Sokolova AA. Otsenka stepeni sinergizma v dinamike kardiorespiratornoy sistemy [Evaluation of the degree of synergy in the dynamics of the cardiorespiratory system]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:87-96. Russian.
6. Es'kov VM, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choice of abstraction in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.
7. Es'kov VM, Popov YM, Yakunin VE. Konets opredelennosti v estestvoznanii: khaos i samoorganizatsiya complexity [End of certainty in natural science: chaos and self-organization of complexites]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:64-74. Russian.
8. Polosin VG. Razrabotka i issledovanie modeli vosstanovleniya miokarda dlya prognozirovaniya AV blokad [Development and study of the model of myocardial repair for the prediction of AV blockades]. Mekhatronika. Avtomatizatsiya. Upravlenie. 2013;12:59-64. Russian.
9. Polosin VG, Bodin ON. Kriterii optimal'nogo upravleniya dinamicheskoy sistemoy [Criteria for optimal control of the dynamic system]. Trudy MFTI. 2015;3 (27):131-9. Russian.
10. Polosin VG, Bodin ON. Entropiyno-parametricheskiiy kriteriy proverki adekvatnosti modeli raspredeleniya ionnykh tokov miokarda [An entropy-parametric criterion for checking the adequacy of the model for the distribution of ion currents in the myocardium]. Informatsionnye tekhnologii. 2016;22(1):65-71. Russian.
11. Filatova DY, El'man KA, Srybnik MA, Glazova OA. Sravnitel'nyy analiz khaoticheskoy dinamiki parametrov kardio-respiratornoy sistemy detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Comparative analysis of the chaotic dynamics of the parameters of the cardio-respiratory system of the children's and youth population of Yugra]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;1:12-8. Russian.
12. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. Doklady Mathematics. 2017;95(1):92-4.
13. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):143-50.

14. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. *Moscow University Physics Bulletin*. 2017;72(3):309-17.

15. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(1):14-23.

16. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. *Human Ecology*. 2017;3:38-42.

17. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative medicine international*. 2017;4:57-65.

18. Polosin VG. Information – theoretic method for hypothesis testing with nonsymmetrical distributions. *Measurement Techniques*. 2014;56(12):1318-22.

19. Polosin VG Isoline Drift Correction in Digital Processing of the Electrocardiosignal. *Biomedical Engineering*. 2016;50(2):119-23.

20. Polosin VG Information & Probability Approach to the Evaluation of Dynamic Heart System. 18-th International Conference on Micro–Nanotechnologies and Electron Devices EDM. 2017:601-4.

21. Polosin VG Portable Cardioanalyzer. 18-th International Conference on Micro–Nanotechnologies and Electron Devices EDM. 2017:605-9.

22. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Полосин В.Г. Система стохастического мониторинга электрофизиологических характеристик сердца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-7.pdf> (дата обращения: 19.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b47cf1b969.79750777.

**ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА
ШКОЛЬНИКОВ СЕВЕРА РФ**

О.Л. НИФОНТОВА*, Ю.В. КАРБАИНОВА*, К.С. КОНЬКОВА*, Я.И. УРАЕВА**

* *БУ ВО «Сургутский государственный педагогический университет»,
пр. 50 лет ВЛКС, 10/2, Сургут, 628400, Россия*

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

Аннотация. Проведенное исследование позволило сделать вывод, что адаптивные реакции организма представителей уроженцев северного региона и коренного населения протекают с различным напряжением систем регуляции. Движения квазиаттрактора по всем координатам позволяет дать оценку физического развития школьников РФ. Антропометрические обследования детей и подростков позволяют не только определять степень физического созревания, но и дать общую оценку состояния здоровья обследуемых детей.

Ключевые слова: антропометрия, сердечно-сосудистая система, многомерное фазовое пространство.

**INDICATORS OF THE FUNCTIONAL SYSTEM OF THE ORGANISM OF SCHOOLBOYS
OF THE NORTH OF THE RUSSIAN FEDERATION**

O.L. NIFONTOVA*, Yu.V. KARBAINOVA*, K.S. KONKOVA*, Ya.I. URAEVA**

* *Surgut State Pedagogical University, 50 VLKSM str., 10/2, Surgut, 628400, Russia*

** *Surgut State University, Lenina str., 1, Surgut, 628400, Russia,
e-mail: yuliya-bashkatova@yandex.ru*

Abstract. The carried out research has allowed to draw a conclusion that adaptive reactions of an organism of representatives of natives of northern region and native population proceed with various pressure of systems of regulation. The motion of the quasi-tractor along all the coordinates makes it possible to evaluate the physical development of Russian schoolchildren. Anthropometric examinations of children and adolescents allow not only to determine the degree of physical maturation, but also to give an overall assessment of the health status of the children surveyed.

Keywords: anthropometry, cardiovascular system, multidimensional phase space.

Введение. Антропометрические обследования детей и подростков актуально при оценке здоровья детей – северян, при проведении профилактических медицинских осмотров, при разработке оздоровительных программ и при проведении коррекций, направленных на сохранение и укрепление здоровья развивающегося организма. Обследования особенности роста и развития организма детей позволяет создавать критерии оценки физического развития и здоровья для той или иной детской возрастной группы [1-5].

Расчет эволюции вектора состояния $x=x(t)$ систем третьего типа (СТТ) в фазовом пространстве состояний (ФПС) в рамках новой теории, эволюции СТТ [15-21] связан с физическим развитием детей, которое является одним из существенных показателей состояния здоровья ребенка, отражает общий уровень жизни различных групп населения. Физическое развитие детей чувствительно к любым изменениям окружающей среды и социальных условий проживания. Замедление ростовых процессов, уменьшение массы или размеров тела, могут считаться ответом на ухудшение условий жизни, а в экологии человека – показателем давления со стороны окружающей среды. При этом сами эти экономические или экологические факторы тоже испытывают хаотические изменения с течением времени, и это складывается с хаосом индивидуального развития организма учащихся, которые исследуются в настоящей работе в рамках теории хаоса - самоорганизации и теории эволюции гомеостатических систем [10-16, 18-21].

Вопрос о влиянии природной среды проживания на рост и развитие представляется особенно важным, поскольку он является существенной частью проблемы адаптации ребенка к условиям внешней среды. Эти проблемы занимают одно из центральных мест в комплексе наук о человеке, особенно это актуально в экологии человека. Экологическая дифференциация человечества на жителей отдельных климатических зон обнаруживается уже в детском возрасте, поэтому главная задача нашего исследования связана с сравнением динамики роста (H) и массы (M) тела школьников Севера РФ [5-9].

Поскольку доказано, что для СТТ постоянно $dx/dt \neq 0$, а $f(x)$ для любых последовательных выборок непрерывно изменяется, то разработан аппарат для расчета движения центров квазиаттракторов – областей ФПС, в которых $x(t)$ непрерывно изменяется [14-21].

Направление движения КА по всем координатам позволяет дать оценку физического развития и здоровья (для постановки диагноза, например). Таким образом, сейчас мы можем автоматически определять кинематические характеристики эволюции СТТ: куда и как, с какой скоростью, КА движется в ФПС в общем и по отдельным координатам [6, 9, 10-12].

Цель работы – оценка особенности роста и развития организма детей методом многомерных фазовых пространств состояний.

Объекты и методы исследования. В ходе исследования изучены параметры *функциональных систем организма* (ФСО) представителей арктического и высокогорного адаптивных типов с использованием авторских программ, представляющих методы идентификации объемов квазиаттракторов движения *вектора состояния организма человека* (ВСОЧ) в ФПС для разных кластеров испытуемых [14-21]. В исследовании приняли участие 113 юношей и девушек в возрасте 11–14 лет. Представители, относящиеся к коренному населению ХМАО – Югра – народности ханты составили 53 человека. Группу представителей уроженцев северного региона составили 60 человек. Все испытуемые на момент обследования были относительно здоровы и находились в хорошей физической форме, не имели жалоб на самочувствие и дали информационное согласие на участие в нем.

Измерение длины тела у детей производится с помощью ростомера в виде доски. Боковая сторона ростомера представляет собой сантиметровую шкалу, вдоль которой скользит подвижная поперечная планка. Ребенка укладывают в ростомер на спину так, чтобы его макушка плотно прикасалась к неподвижной поперечной планке ростомера.

Рост ребенка старшего возраста измерялся с помощью вертикального ростомера с откидным табулетом. Измеряемый должен касаться шкалы затылком, межлопаточной областью, крестцом и пятками. Подвижная планка ростомера плотно, но без надавливания соприкасается с верхушечной точкой головы, после чего определяют рост. Измерение массы тела проводилось утром натощак на медицинских весах с точностью до 50 г.

Принцип расчета параметров эволюции биосистем основывался на расчетах кинематики сложных систем (СТТ) на основе моделирования движения вектора состояния этих систем $x(t)$ в ФПС [16-21].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «*Statistica 10*». Анализ соответствия вида распределения полученных данных закону нормального распределения производился на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Дальнейшие исследования в зависимости от распределения производились методами параметрической и непараметрической статистики (критерий Стьюдента, Вилкоксона).

Исследование параметров движения вектора состояния организма представителей уроженцев северного региона и коренного населения в ФПС производилось методами теории хаоса-самоорганизации [2, 3, 15-17], в рамках которой идентифицировались параметры КА (V_G – объем 3 – мерного квазиаттрактора и R_x – показатели асимметрии между хаотическим и статистическим центрами квазиаттракторов) с использованием программного продукта «Идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном фазовом пространстве». Данный метод позволил определить на сравнении параметров различных кластеров, представляющих *биологические динамические системы* (БДС).

Результаты и их обсуждение. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что параметры КА параметров антропометрии и показателей анализа крови представителей уроженцев северного региона и коренного населения не описываются законом нормального распределения, поэтому дальнейшие исследования зависимостей производились методами непараметрической статистики.

В ходе исследований и статистической обработки эмпирических данных были получены сводные количественные характеристики антропометрии (табл. 1). Между представителями уроженцев северного региона и коренного населения в группе юношей выявлены статистически значимые отличия по показателям антропометрии.

Средние значения параметров антропометрии представителей уроженцев северного региона и коренного населения, $Me \pm \sigma$

Показатели, у.е.	Девушки $n=53$		Юноши $n=60$	
	уроженцы северного региона	коренное население (ханты)	уроженцы северного региона	коренное население (ханты)
Рост, см	148±14,07	141±7,19	152±13,77*	140±9,89*
Вес, кг	42,2±16,03*	35±7,30*	49,35±15,31*	34,25±7,24*
ОГК	77±10,97	74±6,52	77±10,21*	72±5,11*

Примечание: * – значимость различий $p \leq 0,05$ между группами юношей и девушек уроженцев северного региона и коренного населения; ° – значимость различий $p \leq 0,05$ между группами юношей и девушек, относящихся к одному адаптивному типу

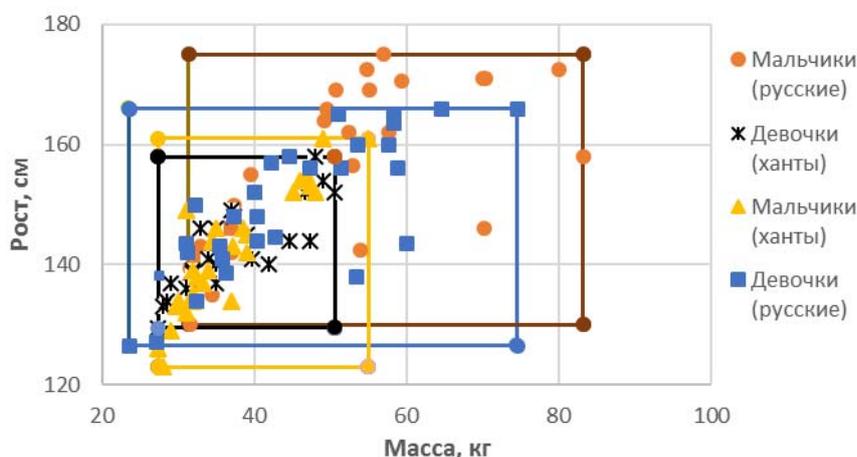


Рис. 1. Квазиаттракторы антропометрических параметров представителей уроженцев северного региона и коренного населения

Особым образом нами исследовалось движение КА вектора состояния организма учащихся по морфометрическим параметрам учащихся Севера РФ. В этих примерах мы брали только двумерный случай, когда $x_1=M$ и $x_2=H$ (рис. 1).

Анализируя значения площадей КА, полученных в результате обработки антропометрических параметров двух групп испытуемых, представленных на рис. 1, легко видеть, что площади КА находятся в разных диапазонах. Площадь КА 2-й группы – девушки и юноши уроженцы северного региона (рожденные на Севере) существенно отличается своими размерами по сравнению с 1-й группой – коренное население (ханты).

В целом, с позиции теории хаоса – самоорганизации показаны примеры расчета параметров движения КА в фазовом пространстве состояний для морфологических параметров. Продемонстрировано различие координат центра КА, что представляет собой реальную кинематику СТТ.

Следует отметить, что антропометрические обследования детей и подростков позволяют не только определять степень физического созревания, но и дать общую оценку состояния здоровья обследуемых детей.

Анализ значений объемов квазиаттракторов (V_G) и коэффициентов асимметрии (R_x) в этих двух группах позволил установить тенденции их изменения. Было установлено, что V_G во 2-й группе девушки имели наибольший показатель относительно 1-й группы. У юношей показатель V_G 2-й группы был наибольшим по сравнению со 1-й группой.

Подобная тенденция сохраняется и для коэффициентов асимметрии (R_x) в этих двух группах, а именно: во 2-й группе у юношей наибольшее значения R_x (146,3 у.е.), а у девушек он составил 143,6 у.е.

Анализ значений объемов квазиаттракторов (V_G) и коэффициентов асимметрии (R_x) в этих двух группах позволил установить тенденции их изменения. Наблюдается некоторое увеличение степени хаотичности в регуляторных системах у девушек в острой стадии адаптации и увеличения напряжения в

регуляции функциональных систем у девушек, рожденных на Севере. У юношей выявлена противоположная тенденция: организм юношей коренного населения (ханты) имеет выраженную тенденцию к увеличению степени хаотичности в поведении регуляторных систем [8-10].

Заключение. Используемый метод позволяет получить интегративные количественные результаты и выявить существенные различия адаптационных реакций у представителей различных адаптивных типов, а также обеспечивает выделение параметров порядка, динамика которых оказывает существенное влияние на характеристики квазиаттракторов вектора состояний организма человека [2, 14-16].

Таким образом, данный метод является наиболее чувствительным в выявлении количественных особенностей адаптивных реакций. Расчет параметров КА показывает индивидуальное различие по всем диагностическим параметрам, что позволяет объективно оценивать динамику резервных возможностей организма и их прогностическую значимость.

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. Галкин В.А., Попов Ю.М., Берестин Д.К., Монастырецкая О.А. Статика и кинематика гомеостатических систем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 63–69.
3. Еськов В.В. Компарментно-кластерный подход в решении оптимизационных задач в теории эпидемии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 55–62.
4. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Полухин В.В. Проблема выбора абстракций при применении биофизики в медицине // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 158–167.
5. Козупица Г.С., Белощенко Д.В., Алиев А.А., Пахомов А.А. Сезонная динамика параметров нервно-мышечной системы женщин в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 36–41.
6. Кошевой О.А. Анализ показателей вектора состояния организма больных с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения до и после реабилитации в раннем восстановительном периоде // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 18–23.
7. Мирошниченко И.В., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В., Алексенко Я.Ю., Камалтдинова К.Р. Оценка эффективности оздоровительных мероприятий по параметрам кардио-респираторной системы школьников // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 26–32.
8. Мирошниченко И.В., Баженова А.Е., Белощенко Д.В., Потетюрин Е.С. Эффект Еськова-Зинченко в условиях локального холодового воздействия // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. №2. С. 13–17.
9. Попов Ю.М., Русак С.Н., Бикмухаметова Л.М., Филатова О.Е. Хаотические методы оценки погодной динамики на примере ХМАО – Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 2. С. 32–35.
10. Филатова Д.Ю., Эльман К.А., Срыбник М.А., Глазова О.А. Сравнительный анализ хаотической динамики параметров кардио-респираторной системы детско-юношеского населения Югры // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 12–18.
11. 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.
12. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.
13. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Зилов В.Г., Новые подходы в теоретической биологии и медицине на базе теории хаоса и синергетики // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5, № 3. С. 617–623.
14. Якунин В.Е., Белощенко Д.В., Афаневич К.А., Горбунов Д.В. Оценка параметров электромиограмм в рамках теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 1. С. 33–40.
15. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A. Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.
16. Eskov V.M., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. Vochmina Yu.V. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein // Biophysics. 2017. Vol. 62, №1. P. 143–150.
17. Eskov V.M., Eskov V.V., Vochmina Y.V., Gorbunov D.V., Ilyashenko L.K. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity // Moscow University Physics Bulletin. 2017. Vol. 72, №3. P. 309–317.
18. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Vochmina U.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, №1. P. 14–23.

19. Eskov V.M., Gudkov A.B., Bazhenova A.E., Kozupitsa G.S. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North // *Human Ecology*. 2017. №3. P. 38–42.
20. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // *Integrative medicine international*. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
21. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition” // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. №1. P. 1–5.

References

1. Anufriev AS, Es'kov VM, Nazin AG, Polukhin V, Tret'yakov SA, Khadartseva KA. Mediko-biologicheskaya traktovka ponyatiya statsionarnykh rezhimov biologicheskikh dinamicheskikh system [Medico-biological treatment of the concept of stationary regimes of biological dynamic systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(1):29-32. Russian.
2. Galkin VA, Popov YM, Berestin DK, Monastyretskaya OA. Statika i kinematika gomeo-staticheskikh sistem – complexity [Statics and kinematics of homeostatic systems - complexites]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:63-9. Russian.
3. Es'kov VV. Kompartimentno-klasternyy podkhod v reshenii optimizatsionnykh zadach v teorii epidemii [The cluster-cluster approach in solving optimization problems in the theory of the epidemic]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:55-62. Russian.
4. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choice of abstraction in the application of biophysics in medicine]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2017;24(1):158-67. Russian.
5. Kozupitsa GS, Beloshchenko DV, Aliev AA, Pakhomov AA. Sezonnaya dinamika parametrov nervno-myshechnoy sistemy zhenshchin v usloviyakh lokal'nogo kholodovogo vozdeystviya [Seasonal dynamics of the parameters of the neuromuscular system of women under conditions of local cold exposure]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:36-41. Russian.
6. Koshevoy OA. Analiz pokazateley vektora sostoyaniya organizma bol'nykh s posledstviyami ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya do i posle reabilitatsii v rannem vosstanovitel'nom periode [Analysis of indicators of the state vector of the organism of patients with the consequences of acute violation]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:18-23. Russian.
7. Miroshnichenko IV, Filatova DY, Zhivaeva NV, Aleksenko YY, Kamaltdinova KR. Otsenka effektivnosti ozdorovitel'nykh meropriyatii po parametram kardio-respiratornoy sistemy shkol'nikov [Evaluation of the effectiveness of health improvement measures according to the parameters of the cardio-respiratory system of schoolchildren]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:26-32. Russian.
8. Miroshnichenko IV, Bazhenova AE, Beloshchenko DV, Potetyurina ES. Effekt Es'kova-Zinchenko v usloviyakh lokal'nogo kholodovogo vozdeystviya [The effect of Es'kova-Zinchenko in conditions of local cold exposure]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:13-7. Russian.
9. Popov YM, Rusak SN, Bismukhametova LM, Filatova OE. Khaoticheskie metody otsenki pogodnoy dinamiki na primere KhMAO – Yugry [Chaotic methods for estimating weather dynamics using the example of Hmao-Yugra]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;2:32-5. Russian.
10. Filatova DY, El'man KA, Srybnik MA, Glazova OA. Sravnitel'nyy analiz khao-ticheskoy dinamiki parametrov kardio-respiratornoy sistemy detsko-yunosheskogo naseleniya Yugry [Comparative analysis of the chaotic dynamics of the parameters of the cardio-respiratory system of the children's and youth population of Yugra]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:12-8. Russian.
11. Khadartsev AA, Shakirova LS, Pakhomov AA, Polukhin VV, Sinenko DV. Parametry ser-dechno-sosudistoy sistemy shkol'nikov v usloviyakh sanatornogo lecheniya [Parameters of the cardiovascular system of schoolchildren in the conditions of sanatorium treatment]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(1):7-14. Russian.
12. Khadartsev AA, Es'kov VM. Vnutrennie bolezni s pozitsii teorii khaosa i samoorganizatsii sistem (nauchnyy obzor) [Internal diseases from the position of the theory of chaos and self-organization of systems (scientific review)]. *Terapevt*. 2017;5-6:5-12. Russian.
13. Khadartsev AA, Es'kov VM, Zilov VG. Novye podkhody v teoreticheskoy biologii i meditsine na baze teorii khaosa i sinergetiki [New approaches in theoretical biology and medicine based on the theory of chaos and synergetics]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2006;5(3):617-23. Russian.
14. Yakunin VE, Beloshchenko DV, Afanovich KA, Gorbunov DV. Otsenka parametrov elektromiogram v ramkakh teorii khaosa-samoorganizatsii [Evaluation of parameters of electromyograms within the framework of the theory of chaos-self-organization]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2017;1:33-40. Russian.
15. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. *Doklady Mathematics*. 2017;95(1):92-4.

16. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” discovered by N.A. Bernshtein. *Biophysics*. 2017;62(1):143-50.

17. Eskov VM, Eskov VV, Vochmina YV, Gorbunov DV, Ilyashenko LK. Shannon entropy in the research on stationary regimes and the evolution of complexity. *Moscow University Physics Bulletin*. 2017;72(3):309-17.

18. Eskov VM, Bazhenova AE, Vochmina UV, Filatov MA, Ilyashenko LK. N.A. Bernstein hypothesis in the description of chaotic dynamics of involuntary movements of person. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(1):14-23.

19. Eskov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupitsa GS. The tremor parameters of female with different physical training in the Russian North. *Human Ecology*. 2017;3:38-42.

20. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative medicine international*. 2017;4:57-65.

21. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental Verification of the Bernstein Effect “Repetition without Repetition”. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;1:1-5.

Библиографическая ссылка:

Нифонтова О.Л., Карбаинова Ю.В., Конькова К.С., Ураева Я.И. Оценка показателей функциональной системы организма школьников севера РФ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/1-8.pdf> (дата обращения: 19.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b50f8b0716.35242867.

**СОЧЕТАННОЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В КОМБИНАЦИИ
С МЕТИЛУРАЦИЛОМ И АНТИБИОТИКАМИ НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ПЕРИТОНИТЕ**

Т.В. ЧЕСТНОВА, П.Г. ГЛАДКИХ, А.С. КОРОТКОВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Аннотация. Восстановительные механизмы организма при воспалительных патологических процессах инфекционного генеза зависят от сочетания различных инфекционных агентов, обладающих различной чувствительностью к антибиотикам. В современной науке особое внимание уделяется бактериальным биопленкам, как особым системам существования бактериальных сообществ. Принцип их взаимодействия в колонии основан на межклеточных связях, получивших название «*quorum sensing*» – (чувство кворума). На основе этого бактерии образуют биопленки, которые встречаются в большинстве случаев хронических или рецидивирующих инфекций.

В связи с ростом резистентности бактерий к антибиотикотерапии и существование их в виде биопленок становится все труднее избежать затяжного течения болезни и формирования хронического процесса. Становится актуальным поиск альтернативных препаратов с антибактериальными свойствами. Об антибактериальных свойствах серебра известно на протяжении долгого времени, в том числе в ряде работ отмечена антибактериальная активность наночастиц серебра в сочетании с метилурацилом.

В представленной работе изучена эффективность восстановительных механизмов в организме при разлитых воспалительных процессах с учетом применения комбинации наночастиц серебра с метилурацилом и антибиотиками.

Ключевые слова: наночастицы серебра, биопленки, антибактериальный эффект, антибиотики, перитонит, бионакопление.

**EFFECT OF SILVER NANOPARTICLES IN COMBINATION WITH METHYLURACIL ON THE
BIOFILMS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF PERITONITIS IN RATS**

T.V. CHESTNOVA, P.G. GLADKIKH, A.S. KOROTKOVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300028, Russia,
e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Abstract. The regenerative mechanisms of the body in inflammatory pathological processes of infectious genesis depend on the combination of various infectious agents that have different sensitivity to antibiotics. In modern science, special attention is paid to bacterial biofilms, as special systems for the existence of bacterial communities. The principle of their interaction in the colony is based on intercellular connections, called "quorum sensing" - *QS*. On the basis of this, bacteria form biofilms, which are found in most cases of chronic or recurrent infections.

In connection with the increasing resistance of bacteria to antibiotic therapy and their existence in the form of biofilms, it becomes increasingly difficult to avoid a protracted course of the disease and the formation of a chronic process. It is becoming urgent to search for alternative drugs with antibacterial properties. Antibacterial properties of silver are known for a long time, including the antibacterial activity of silver nanoparticles in combination with methyluracil in a number of studies.

In the work presented, the effectiveness of restorative mechanisms in the organism studied for diffuse inflammatory processes, taking into account the application of a combination of silver nano-particles with methyluracil and antibiotics.

Key words: silver nanoparticles, biofilms, antibacterial effect, antibiotics, peritonitis, bioaccumulation.

Актуальность работы. Актуальность работы заключается в том, что восстановительные механизмы при воспалительных патологических процессах во многом зависят от сочетания инфекционных агентов, обладающих различной чувствительностью к антибиотикам [18].

В настоящее время особое внимание уделяется бактериальным биопленкам, то есть сообществам микроорганизмов, поскольку именно они в большинстве своем ответственны за многие патологические процессы, происходящие в организме, обусловленные феноменом коллективного поведения бактерий [12, 17, 19]. Известно, что процессами функционирования биопленок управляют особые межклеточные

связи, получившие название «*quorum sensing*» – *чувство кворума (QS)*. *QS* включает в себе координированное поведение клеток в бактериальном сообществе при достижении их критической плотности. Как оказалось, у бактерий по типу *QS*-регуляции функционирует широкий спектр физиологических процессов [14]. Именно посредством «эффекта кворума» происходит передача информации следующими путями: непосредственного контакта между клетками, выработки диффундирующих в среде феромоноподобных химических агентов, генерации клетками физических (электромагнитных и иных) полей [4, 7, 10]. Наиболее полно особенности общения бактериальных клеток описаны при воздействии на них особыми низкомолекулярными водорастворимыми веществами, взаимодействующими с рецепторными регуляторными белками бактериальной клетки, получившими название *аутоиндукторов (АИ)* [11, 14, 15]. На сегодняшний день уже достоверно установлена роль биопленок, как минимум, в 60% случаев всех хронических или рецидивирующих инфекций [7, 12, 20].

Учитывая резко возрастающее количество резистентных штаммов в виде биопленок, современная медицина столкнулась с реальной проблемой, когда использование имеющихся антибактериальных препаратов оказывается не эффективна и требует изучения, и внедрения в практику новых подходов к активизации восстановительных процессов при воспалительных заболеваниях и в частности при инфекционном перитоните [1, 2, 5]. В связи с чем является актуальным поиск альтернативных препаратов, обладающих антибактериальным действием [14].

В том числе вызывают интерес работы по изучению антимикробного действия наночастиц серебра в комбинации с метилурацилом и антибиотиками.

Антибактериальные свойства серебра известны очень давно. В ранее выполненных работах определено наличие положительных восстановительных эффектов наночастиц серебра в сочетании с метилурацилом на биопленки в экспериментальных моделях перитонита у крыс [3]. Одновременно появились работы, указывающие на антибактериальную активность наночастиц серебра при развитии тяжелых разлитых воспалительных процессов, таких как перитонит и менингоэнцефалит [6, 8].

Является актуальным повышение эффективности восстановительных процессов при воздействии на широкий круг микроорганизмов, сопровождающееся выраженным антибиопленочным эффектом, а также отсутствием выработки реакции резистентности. Таким образом, одним из актуальных и перспективных направлений, способствующих повышению эффективности восстановительных механизмов при разлитых воспалительных процессах, является использование сочетанного применения наночастиц серебра в комбинации с метилурацилом и антибиотиками.

Цель исследования – изучение эффективности восстановительных механизмов при разлитых воспалительных процессах с учетом сочетанного применения наночастиц серебра в комбинации с метилурацилом и антибиотиками.

В соответствии с целью работы были решены следующие задачи:

1. В экспериментальной модели перитонита у крыс изучить эффективность восстановительных процессов при сочетанном действии препаратов *AgNPs* 0,5 мг/сут + метилурацила 0,5 мг/сут + цефтриаксона 5 мг/сут.

2. Сравнить эффективность восстановительных процессов при сочетанном действии препаратов с применением цефтриаксона и наночастиц серебра.

3. Сравнить эффективность восстановительных процессов при разлитом гнойном перитоните у крыс.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач, осуществлялось моделирование перитонита путем внутрибрюшинного введения культуры лактозонегативной *E.coli*, *St.haemolyticus*, изолированных от больного с перитонитом.

Метилурацил был выбран нами для усиления восстановительных процессов, учитывая положительные результаты ранее проведенных экспериментов сочетания *AgNPs* и метилурацила. На протяжении всего периода эксперимента у животных фиксировали изменение внешнего вида и поведения. По окончании эксперимента животных подвергали глубокой эфирной анестезии и обескровливали из нижней полой вены. Брюшную полость в асептических условиях вскрывали, отбирали пробы брюшины, почек, селезенки, печени, легких, семенника и помещали в ёмкость с 10% раствором формалина для фиксации и транспортировки. Из полученных образцов изготавливали гистологические препараты, которые затем подвергали микроскопии.

В ходе проведения эксперимента животные были разделены на 5 групп.

Контрольная группа была представлена крысами, содержащимися в стандартных условиях вивария.

Группа сравнения представлена животными с экспериментальным перитонитом без проведенного лечения.

Первой экспериментальной группе животных, состоящей из 10 крыс исходной массы 100-110 гр., энтеральным путем вводили раствор с частицами *AgNPs* в режиме применения: *AgNPs* по 0,5 мг в сутки на животное.

Второй экспериментальной группе животных, состоящей из 10 крыс исходной массы 100-110 гр., энтеральным путем вводили раствор с частицами *AgNPs* 0,5 мг/сут в сочетании с раствором метилурацила 0,5 мг/сут на животное.

Третьей экспериментальной группе животных, состоящей из 10 крыс исходной массы 100-110 гр., энтеральным путем вводили раствор с частицами *AgNPs* 0,5 мг/сут в сочетании с раствором метилурацила 0,5 мг/сут и парентеральным введением раствора цефтриаксона 5 мг/сут.

Результаты и их обсуждение. По окончании экспериментов и выполнения патогистологического анализа были получены следующие результаты. В контрольной группе животных патологических изменений в брюшине и других органах не выявлено.

Данные морфологического исследования контрольной группы представлены на рис. 1-4.

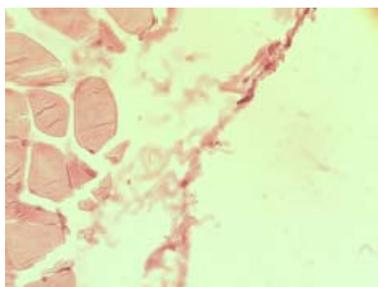


Рис. 1. Микропрепарат интактной брюшины животного контрольной группы (×800)

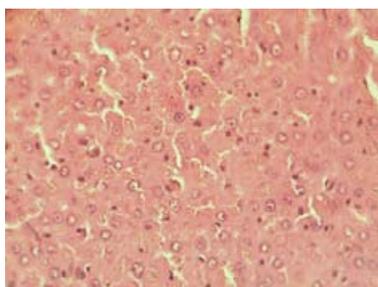


Рис. 2. Микропрепарат интактной печени животного контрольной группы (×800)

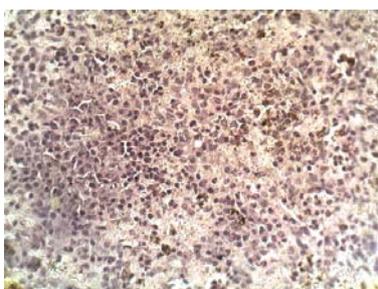


Рис. 3. Микропрепарат интактной селезенки животного контрольной группы (×800)

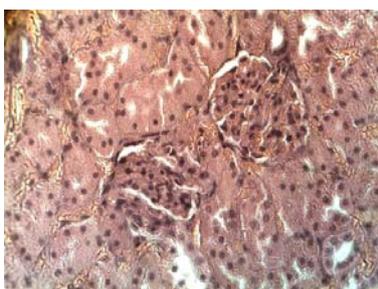


Рис. 4. Микропрепарат интактной почки животного контрольной группы (×800)

В группе сравнения наблюдались патологические изменения в виде разлитого гнойного перитонита (рис. 5-8).

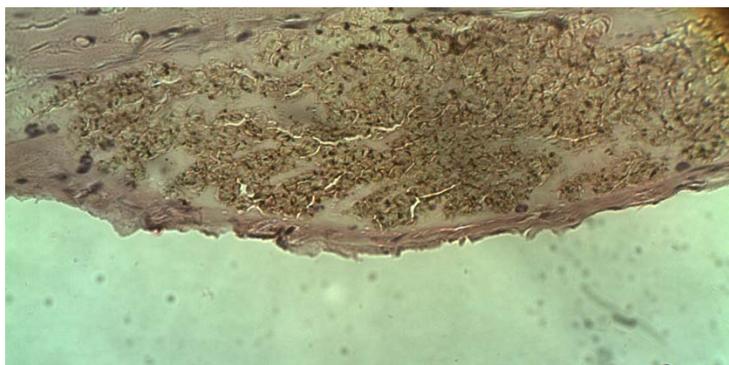


Рис. 5. Микропрепарат участка брюшины животного группы сравнения ($\times 800$)

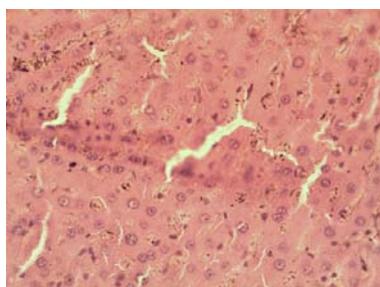


Рис. 6. Микропрепарат участка печеночной ткани животного группы сравнения ($\times 800$)

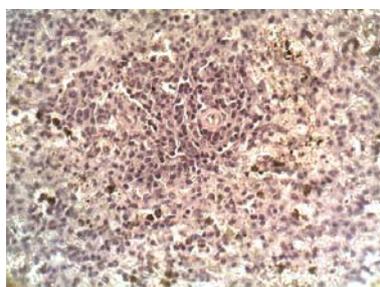


Рис. 7. Микропрепарат участка селезенки животного группы сравнения ($\times 800$)

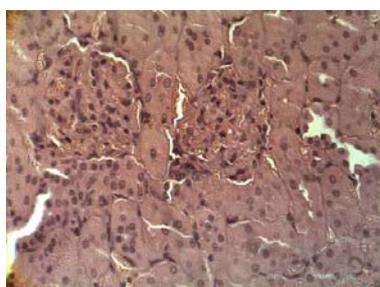


Рис. 8. Микропрепарат участка почечной ткани животного группы сравнения ($\times 800$)

При сравнении морфологической картины в экспериментальных группах наиболее тяжелые патологические изменения были выявлены у животных первой группы. Обращает на себя внимание тот факт, что брюшина оставалась интактной при наличии патологических процессов в печени, селезенке и почках (рис. 9-12).

В печени наблюдается пролиферация купферовских клеток, что указывает на иммунную стимуляцию, расширение и полнокровие синусоидов, белковая дистрофия гепатоцитов. В ткани селезенки – ги-

пертрофия фолликулов; в почках – полнокровие клубочков и дистрофические изменения в канальцевом эпителии.

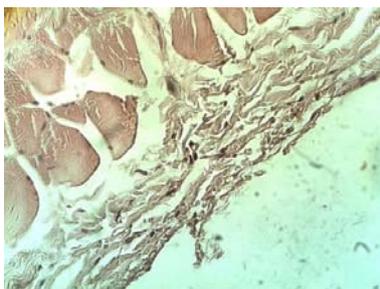


Рис. 9. Микропрепарат интактной брюшины животного первой экспериментальной группы (×800)

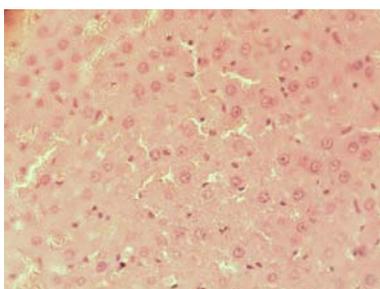


Рис. 10. Микропрепарат участка печеночной ткани животного первой экспериментальной группы (×800)

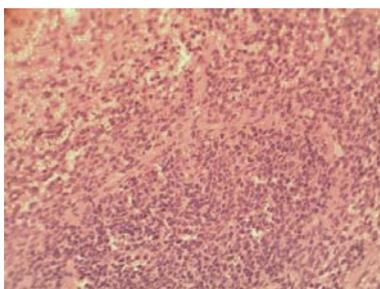


Рис. 11. Микропрепарат участка селезенки животного первой экспериментальной группы (×800)

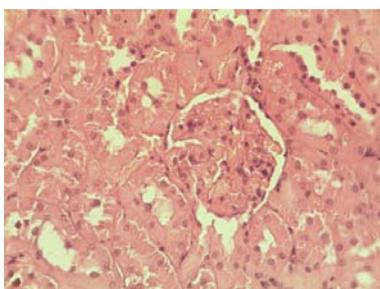


Рис. 12. Микропрепарат участка почечной ткани животного первой экспериментальной группы (×800)

Во второй группе при сочетанном введении *AgNPs* с метилурацилом наблюдалась положительная динамика в виде регрессии воспалительных изменений в брюшине, которые характеризовались отеком и незначительной полиморфно-клеточной инфильтрацией (рис. 13).

В ткани печени синусоиды расширены, содержат эритроциты, характерно наличие слайд-синдрома, повышенная митотическая активность в гепатоцитах (рис. 14). В селезенке и почках морфологические изменения отсутствуют (рис. 15, 16).

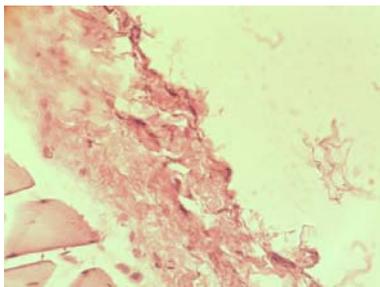


Рис. 13. Микропрепарат интактной брюшины животного второй экспериментальной группы (×800)

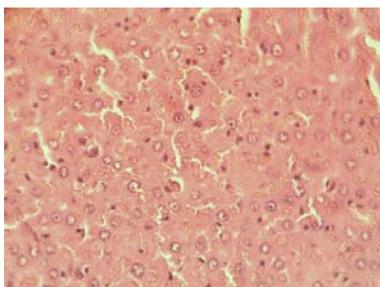


Рис. 14. Микропрепарат участка печеночной ткани животного второй экспериментальной группы (×800)

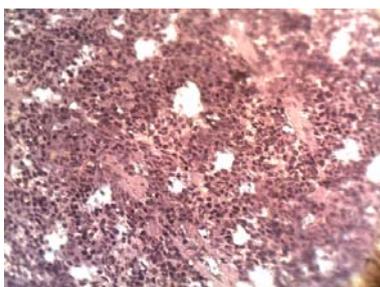


Рис. 15. Микропрепарат участка селезенки животного второй экспериментальной группы (×800)

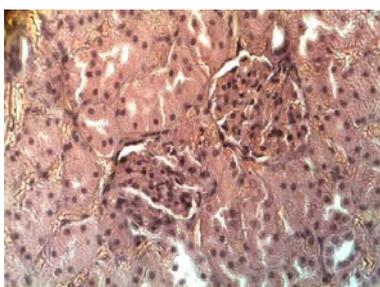


Рис. 16. Микропрепарат участка почечной ткани животного второй экспериментальной группы (×800)

В третьей группе при сочетанном введении *AgNPs*, метилурацила и антибиотика брюшина интактна; печень и селезенка без изменений (рис. 17-19). Почки полнокровные, сосуды в клубочках расширены, канальца не изменены (рис. 20).



Рис.17. Микропрепарат интактной брюшины животного третьей экспериментальной группы (×800)

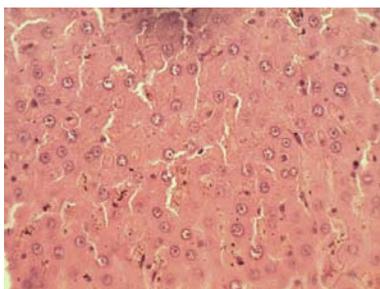


Рис.18. Микропрепарат участка печеночной ткани животного третьей экспериментальной группы (×800)

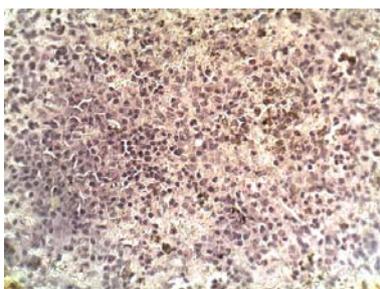


Рис.19. Микропрепарат участка селезенки животного третьей экспериментальной группы (×800)

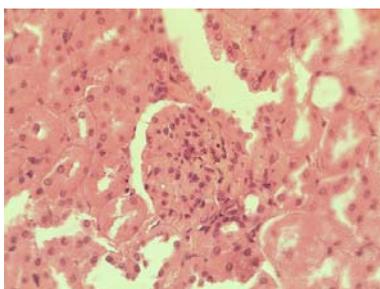


Рис.20. Микропрепарат участка почечной ткани животного третьей экспериментальной группы (×800)

Заключение. Проведённые экспериментальные исследования позволили установить, что восстановительные процессы при развитии разлитого гнойного перитонита наиболее эффективны при сочетании использования наночастиц серебра *AgNPs* с метилурацилом и антибиотиками, о чем свидетельствуют данные морфологического исследования, которые характеризуются восстановлением морфологической структуры брюшины, а так же отсутствием патологических изменений в других органах, таких как печень, почки, селезенка и подтверждает целесообразность сочетанного применения наночастиц серебра метилурацила и антибиотиков для достижения наиболее эффективных восстановительных процессов в ходе лечения экспериментального разлитого перитонита.

Литература

1. Амрофеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. О возможном корреляционном механизме активации собственных электромагнитных полей клеток организма при внешнем облучении // Миллиметровые волны в биологии и медицине 1997. № 9–10. С. 28.
2. Афромеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Корреляционный подход и роль физиологических ритмов в объяснении эффектов взаимодействия электромагнитных полей с живым организмом // Вестник новых медицинских технологий. 1997. Т. 4, № 3. С. 31.
3. Гладких П.Г. Влияние наночастиц серебра в сочетании с метилурацилом на биопленки в экспериментальных моделях перитонита у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 2. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-20.pdf> (дата обращения: 23.06.2016). DOI: 10.12737/20408.
4. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 10–16.
5. Лобзин Ю.В., Еськов В.М., Морозов В.Н., Хадарцев А.А., Потоцкий В.В., Яшин А.А., 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. Тула: Тульский государственный университет, 2012.
6. Платонов А.Е., Николаев М.К., Королева И.С., Миронов К.О., Платонова О.В., Яковенко М.Л., Кошелева Л.П., Честнова Т.В., Княгина О.Н., Корсакова Т.Г., Кириллова Т.А., Демин С.И., Тарасов М.Ю., Ибрагимова Е.М. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте от 5 лет в 8 городах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 4. С. 33–42.
7. Прокопченков Д.В., Серегина Н.В., Честнова Т.В. Вещественный состав шунгитовой породы // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2010. № 1(24). С. 251–252.
8. Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Хренов П.А., Честнова Т.В., Бузулуков Ю.П., Анциферова А. Н. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита *in vivo* // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 2-21. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf> (дата обращения 30.04.2014). DOI: 10.12737/3865.
9. Субботина Т.И., Яшин А.А. Экспериментально-теоретическое исследование КВЧ-облучения открытой печени прооперированных крыс и поиск новых возможностей высокочастотной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 1998. Т. 5, № 1. С. 122.
10. Хадарцев А.А. Биофизикохимические процессы в управлении биологическими системами // Вестник новых медицинских технологий. 1999. Т. 6. № 2. С. 34–37.
11. Хренов П.А., Честнова Т.В. Адгезивный потенциал грамотрицательной раневой флоры под влиянием препарата «Димексид» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 1. С. 92.
12. Хренов П.А., Честнова Т.В. Влияние диметилсульфоксида на адгезивную активность *Staphylococcus aureus* изолированных из ран. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10-2. С. 278–279.
13. Хренов П.А., Честнова Т.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. № 1. Публикация 2-13. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf> (дата обращения 01.02.2013).
14. Хренов П.А., Честнова Т.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013. № 1. Публикация 2-13. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf> (дата обращения 22.12.2014).
15. Хренов П.А., Честнова Т.В. Эффект диметилсульфоксида в отношении биопленкообразования штаммами *Staphylococcus aureus* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 5-1. С. 140–141.
16. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Платонов В.В., Хадарцев А.А., Киреев С.С. Шунгиты, как природная нанотехнология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. № 1. Публикация 3-14. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5032-2.pdf> (дата обращения 22.12.2014). DOI: 10.12737/7346.

17. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 28–30.

18. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Дешко И.В. Сравнительный анализ микробного пейзажа возбудителей, выделенных из крови лихорадящих больных // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 63–65.

19. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Хромушин В.А. Обзор биофизических особенностей микробной адгезии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 175–178.

20. Честнова Т.В., Хренов П.А. Экспериментальное изучение влияния препарата «Димексид» на вирулентные свойства *Staphylococcus aureus* изолированных из ран // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 406–408.

References

1. Amrofeev VI, Subbotina TI, Yashin AA. O vozmozhnom korrelyatsionnom mekhanizme aktivatsii sobstvennykh elektromagnitnykh poley kletok organizma pri vneshnem oblucheni [On the possible correlation mechanism of the activation of the electromagnetic fields of the body cells under external irradiation]. Millimetrovye volny v biologii i meditsine 1997;9-10:28. Russian.

2. Afromeev VI, Subbotina TI, Yashin AA. Korrelyatsionnyy podkhod i rol' fiziologicheskikh ritmov v ob'yasnenii effektov vzaimodeystviya elektromagnitnykh poley s zhivym organizmom [Correlation approach and the role of physiological rhythms in explaining the effects of interaction of electromagnetic fields with a living organism]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1997;4(3):31. Russian.

3. Gladkikh PG. Vliyanie nanochastits serebra v sochetanii s metiluratsilom na bioplenki v eksperimental'nykh modelyakh peritonita u kryss [Effect of silver nanoparticles in combination with methyluracil on biofilms in experimental models of peritonitis in rats]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Jun 23];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-20.pdf>. DOI: 10.12737/20408.

4. Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob'ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy [Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob'ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(2):10-6. Russian.

5. Lobzin YV, Es'kov VM, Morozov VN, Khadartsev AA, Pototskiy VV, Yashin AA, 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]. Tula: Tul'skiy gosudarstvennyy universitet; 2012. Russian.

6. Platonov AE, Nikolaev MK, Koroleva IS, Mironov KO, Platonova OV, Yakovenko ML, Kosheleva LP, Chestnova TV, Knyagina ON, Korsakova TG, Kirillova TA, Demin SI, Tarasov MY, Ibragimova EM. Prospektivnoe populyatsionnoe izuchenie zabolevaemosti gnoynymi meningitami u detey v vozraste ot 5 let v 8 gorodakh Rossi [A prospective population study of the incidence of purulent meningitis in children aged 5 years in 8 cities of Russia]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2009;4:33-42. Russian.

7. Prokopchenkov DV, Seragina NV, Chestnova TV. Veshchestvennyy sostav shungitovoy porody []. Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2010;1(24):251-2. Russian.

8. Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Khrenov PA, Chestnova TV, Buzulukov YP, Antsiferova AN. Eksperimental'noe issledovanie antibakterial'noy aktivnosti nanochastits serebra na modeli peritonita i meningoenfalita in vivo [Experimental study of the antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoencephalitis in vivo]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal). 2014 [cited 2014 Apr 30];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf>. DOI: 10.12737/3865.

9. Subbotina TI, Yashin AA. Eksperimental'no-teoreticheskoe issledovanie KVCh-oblucheniya otkrytoy pecheni prooperirovannykh kryss i poisk novykh vozmozhnostey vysokochastotnoy terapii [Experimental-theoretical study of CVC-irradiation of the open liver of operated rats and search for new opportunities for high-frequency therapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1998;5(1):122. Russian.

10. Khadartsev AA. Biofizikokhimicheskie protsessy v upravlenii biologicheskimi sistemami [Biophysical processes in the management of biological systems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 1999;6(2):34-7. Russian.

11. Khrenov PA, Chestnova TV. Adgezivnyy potentsial gramotritsatel'noy ranevoy flory pod vliyaniem preparata «Dimeksid» [Adhesive potential of gram-negative wound flora under the influence of the preparation "Dimexid"]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;1:92. Russian.

12. Khrenov PA, Chestnova TV. Vliyanie dimetilsul'foksida na adgezivnyuyu aktivnost' Staphylococcus aureus izolirovannykh iz ran [Influence of dimethyl sulfoxide on the adhesive activity of Staphylococcus aureus isolated from wounds]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;10-2:278-9. Russian.
13. Khrenov PA, Chestnova TV. Obzor metodov bor'by s mikrobnymi bioplenkami pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Review of methods for controlling microbial biofilms in inflammatory diseases]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal)*. 2013 [cited 2013 Feb 01];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf>.
14. Khrenov PA, Chestnova TV. Obzor metodov bor'by s mikrobnymi bioplenkami pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Review of methods for controlling microbial biofilms in inflammatory diseases]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal)*. 2013 [cited 2014 Dec 22];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4102.pdf>.
15. Khrenov PA, Chestnova TV. Effekt dimetilsul'foksida v otnoshenii bio-plenkoobrazovaniya shtammami Staphylococcus aureus [The effect of dimethylsulfoxide on bio-film formation by Staphylococcus aureus strains]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;5-1:140-1. Russian.
16. Khromushin VA, Chestnova TV, Platonov VV, Khadartsev AA, Kireev SS. Shungity, kak prirodnyaya nanotekhnologiya (obzor literatury) [Shungites, like natural nanotechnology (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Dec 22];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5032-2.pdf>. DOI: 10.12737/7346.
17. Chestnova TV, Seregina NV. Osobennosti sushchestvovaniya bakteriy v sostave bioplenok na primere uropatogennykh kishhechnykh palochek [Features of the existence of bacteria in biofilms on the example of uropathogenic E. coli]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(4):28-30. Russian.
18. Chestnova TV, Seregina NV, Dshko IV. Sravnitel'nyy analiz mikrobnogo peyzazha vozбудитеley, vydelenykh iz krovi likhoradyashchikh bol'nykh [Comparative analysis of the microbial landscape of pathogens isolated from the blood of febrile patients]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(2):63-5. Russian.
19. Chestnova TV, Seregina NV, Khromushin VA. Obzor biofizicheskikh osobennostey mikrobnoy adgezii [Overview of biophysical features of microbial adhesion]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(4):175-8. Russian.
20. Chestnova TV, Khrenov PA. Eksperimental'noe izuchenie vliyaniya preparata «Dimeksid» na virulentnye svoystva Staphylococcus aureus izolirovannykh iz ran [Experimental study of the influence of Dimexide on the virulent properties of Staphylococcus aureus isolated from wounds]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2013;20(2):406-8. Russian.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Гладких П.Г., Короткова А.С. Сочетанное влияние наночастиц серебра в комбинации с метилурацилом и антибиотиками на восстановительные процессы при инфекционном перитоните // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-1.pdf> (дата обращения: 03.07.2017). DOI: 10.12737/article_595a405dcecd2.30244431.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ
ШТАММАМИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ
РЕАКЦИЙ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ**

Т.В. ЧЕСТНОВА, П.Г. ГЛАДКИХ, А.С. КОРОТКОВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Аннотация. Один из наиболее актуальных вопросов микробиологии и лечения гнойных заболеваний – восстановление структуры и функции при формировании патологических процессов гнойно-воспалительного характера. Это особенно важно в связи с возрастанием числа иммунорезистентных лиц и формированием сообщества микроорганизмов биопленок с участием условно-патогенных штаммов. Один из наиболее распространенных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний является *Staphylococcus aureus*, формирование биопленок штаммами которого приводит к появлению антибиотикорезистентности, замедлению восстановительных процессов и формированию осложнений.

В связи с этим актуальным вопросом остается изучение препаратов, способных усиливать длительность действия и терапевтический эффект применяемого лечения при гнойно-воспалительных заболеваниях. Для достижения данной цели возможно применение диметилсульфоксида, в связи с его антиадгезивным эффектом, а также недостаточностью информации о формировании резистентности и биопленкообразованию при его воздействии.

Исследование проводилось на 20 штаммах бактерий рода *Staphylococcus*, изолированных из ран больных. Применялся раствор препарата «Димексид» в трех различных концентрациях. Образование микроорганизмами биопленок проводилось методом фотометрии, определяя возможность адгезии микроорганизмов на поверхности 96-луночной полистироловой планшеты, с последующей окраской препаратов.

В ходе статистической обработки данных эксперимента было выявлено достоверное снижение биопленкообразования при внесении в среду культивирования диметилсульфоксида, а также снижению адгезивной активности стафилококков.

Ключевые слова: золотистый стафилококк, биопленки, гнойно-воспалительные заболевания, диметилсульфоксид, восстановительные способности,

**EFFECTIVENESS OF DIMETHYLSULPHOXIDE ON BIOFILM FORMATION BY
STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS, AS THE INDICATOR OF RECOVERY
REACTIONS FOR PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES**

T.V. CHESTNOVA, P.G. GLADKIKH, A.S. KOROTKOVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300028, Russia,
e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Abstract. One of the most urgent issues of microbiology and treatment of purulent diseases is the reducing structure and function in the formation of pathological processes of a purulent-inflammatory nature. This is especially important in connection with the increase in the number of immunoresistant individuals and the formation of biofilms by microorganisms with the participation of opportunistic strains. One of the most common pathogens of purulent inflammatory diseases is *Staphylococcus aureus*, the formation of biofilms with strains of which leads to the appearance of antibiotic resistance, slowing down the recovery processes and the formation of complications.

In connection with this urgent issue remains the study of drugs that can enhance the duration of action and the therapeutic effect of the treatment used for purulent-inflammatory diseases. To achieve this goal, it is possible to use dimethyl sulfoxide, due to its antiadhesive effect, as well as the lack of information on the formation of resistance and biofilm formation under its influence.

The study carried out on 20 strains of bacteria of the genus *Staphylococcus* isolated from the wounds of patients. The solution of "Dimeksid" applied in three different concentrations. The formation of biofilms by microorganisms carried out by photometry method, determining the possibility of adhesion of microorganisms on the surface of a 96-hole polystyrene plate, followed by coloring of the preparations.

During the statistical processing of the experimental data, a significant decrease in biofilm formation observed when a dimethylsulfoxide introduced into the medium, as well as a decrease in the adhesive activity of staphylococci.

Key words: *Staphylococcus aureus*, biofilms, purulent inflammatory diseases, dimethylsulfoxide, reducing ability.

Восстановление структуры и функции при формировании гнойно-воспалительных патологических процессов является одними из наиболее актуальных вопросов как микробиологии, так и лечения гнойной инфекции. Актуальность обусловлена тем, что в настоящее время возрастает число иммунорезистентных лиц, а в развитии гнойной инфекции особое значение приобретает формирование биопленок с участием условно-патогенных штаммов [1, 4, 8].

Одним из наиболее распространенных возбудителей гнойных инфекций является *Staphylococcus aureus*. Формирование биопленок его штаммами ведет к появлению резистентности возбудителей по отношению проводимой антибиотикотерапии, и как следствие, к замедлению восстановительных процессов формирования осложнений в следствии прогрессирования гнойно-воспалительных процессов [2, 3]. Соответственно, является актуальным изучение действия препаратов, усиливающих эффективность противовоспалительных средств с учетом динамики восстановительных процессов при гнойно-воспалительных заболеваниях. Представляет интерес использование для этих целей диметилсульфоксида, так как до настоящего времени недостаточно сведений о формировании резистентности микроорганизмов к диметилсульфоксиду и данных о влиянии препарата на формирование биопленок микроорганизмами. Принимая во внимание явную антиадгезивную активность диметилсульфоксида, можно предположить наличие антибиоплёночного эффекта, который будет способствовать значительному усилению процессов восстановления тканей [5]. С учетом имеющейся актуальности, представляет теоретический и практический интерес изучение антибиоплёночной активности препарата «Димексид» в отношении штаммов *S. aureus*, который является ведущим этиологическим фактором гнойно-воспалительных заболеваний.

Цель исследования – изучение влияния диметилсульфоксида на динамику восстановительных процессов при воздействии на биопленки *S. aureus*.

Материалы и методы исследования. При изучении влияния диметилсульфоксида на биоплёнокообразование бактерий рода *Staphylococcus* в качестве тест-культур использовали штаммы, изолированные из раневого отделяемого. Всего изучено 20 штаммов стафилококков. Изученные штаммы проявляли характерные для коагулазоположительных стафилококков свойства: лецитиназную, гемолитическую, плазмокоагулазную, антилизозимную активность и обладали способностью к образованию биопленок. В ходе эксперимента применялся препарат «Димексид», ОАО «Марбиофарм», действующим веществом которого является диметилсульфоксид, в 25%, 12% и 6% концентрации. Проведено исследование эффективности влияния различных концентраций диметилсульфоксида на формирование биопленок экспериментальными штаммами стафилококков. Биоплёнокообразование исследовали фотометрическим методом, определяя способность штаммов микроорганизмов к адгезии на поверхности 96-луночной полистироловой планшеты с последующей окраской кристаллическим фиолетовым по методу [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы *Excel 7,0*.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения эксперимента было установлено, что внесение в среду культивирования диметилсульфоксида в вышеуказанных концентрациях приводило к достоверному снижению биоплёнокообразования по сравнению с контролем ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом снижение концентрации препарата сопровождалось увеличением его антибиоплёночной активности, при концентрации препарата 25% показатели оптической плотности составили $0,444 \pm 0,0035$, тогда как значения контроля составили $0,949 \pm 0,004$. При концентрации диметилсульфоксида 6 и 12% оптическая плотность была равна $0,111 \pm 0,001$ и $0,0925 \pm 0,0055$ соответственно.

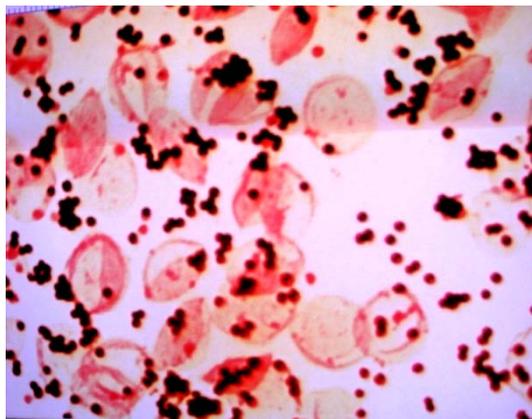


Рис. 1. Препарат биопленки *S. aureus*.
Бактериальная адгезия до применения диметилсульфоксида. Окраска по Граму ($\times 90$)

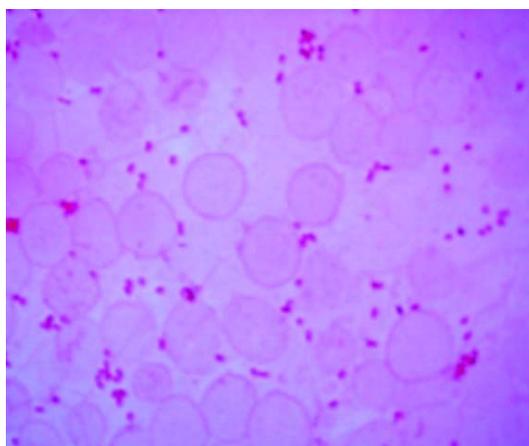


Рис.2. Препарат биопленки *S. aureus*.
Бактериальная адгезия после применения диметилсульфоксида. Окраска фуксином ($\times 90$)

На основании корреляционного анализа были выявлены положительные взаимосвязи между концентрацией препарата и показателями оптической плотности ($r = 0,93$), полученными с помощью фотометрического метода, что, возможно объясняется улучшением подвижности молекул диметилсульфоксида при низких концентрациях. В наших предыдущих экспериментах [6, 7] по исследованию влияния диметилсульфоксида на адгезивные свойства стафилококков было установлено дозозависимое снижение адгезивной активности от воздействия препарата (рис. 2.).

Наблюдаемый аналогичный эффект с биоупленкообразованием клиническими изолятами стафилококков позволяет сделать предположение о блокаде первого этапа биоупленкообразования, а именно, адгезии к поверхности. Кроме того, возможно, имеются и другие механизмы антибиоупленочной активности препарата. Возможно, данный эффект проявляется в проникновении молекул диметилсульфоксида в толщину матрикса на более поздних этапах формирования биоупленки и ингибирование роста (или гибель) бактериальных клеток.

Заклучение. Таким образом, выявленные эффекты указывают на эффективность применения диметилсульфоксида на биоупленки штаммов *S. aureus*, и как следствие на стимуляцию восстановительных процессов при гнойно-воспалительных заболеваниях.

Литература

1. Платонов А.Е., Николаев М.К., Королева И.С., Миронов К.О., Платонова О.В., Яковенко М.Л., Кошелева Л.П., Честнова Т.В., Княгина О.Н., Корсакова Т.Г., Кириллова Т.А., Демин С.И., Тарасов М.Ю., Ибрагимова Е.М. Проспективное популяционное изучение заболеваемости гнойными менингитами у детей в возрасте от 5 лет в 8 городах России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 4. С. 33–42.

2.Серегина Н.В. Системный анализ изменений вирулентных свойств условно-патогенных бактерий при взаимодействии их с природными биологически активными веществами: дисс. к.б.н. Тула: Тульский государственный университет, 2008.

3.Серегина Н.В., Честнова Т.В. Ингибирование протеолитических и сахаролитических ферментов *Pseudomonas aeruginosa* под действием экстракта шунгита // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 167–168.

4.Серегина Н.В., Честнова Т.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 28–30.

5.Серегина Н.В., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Хромушин В.А. Обзор биофизических особенностей микробной адгезии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 175–177.

6.Хренов П.А., Честнова Т.В. Влияние диметилсульфоксида на адгезивную активность *Staphylococcus aureus* изолированных из ран. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 10-2. С. 278–279.

7.Хренов П.А., Честнова Т.В., Гладких П.Г. Адгезивный потенциал грамтрицательной раневой флоры под влиянием препарата «Димексид» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 1. С. 92.

8. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Дешко И.В. Сравнительный анализ микробного пейзажа возбудителей, выделенных из крови лихорадящих больных // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 63–65.

References

1. Platonov AE, Nikolaev MK, Koroleva IS, Mironov KO, Platonova OV, Yakovenko ML, Kosheleva LP, Chestnova TV, Knyagina ON, Korsakova TG, Kirillova TA, Demin SI, Tarasov MY, Ibragimova EM. Prospektivnoye populyatsionnoye izuchenie zaboлеваemosti gnoynymi meningitami u detey v vozraste ot 5 let v 8 gorodakh Rossii [A prospective population study of the incidence of purulent meningitis in children aged 5 years in 8 cities of Russia]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2009;4:33-42. Russian.

2. Seregina NV. Sistemnyy analiz izmeneniy virulentnykh svoystv uslovno-patogennykh bakteriy pri vzaimodeystvii ikh s prirodnyimi biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [System analysis of changes in the virulent properties of conditionally pathogenic bacteria when they interact with natural biologically active substances] [dissertation]. Tula (Tula region): Tul'skiy gosudarstvennyy universitet: 2008. Russian.

3. Seregina NV, Chestnova TV. Ingibirovanie proteoliticheskikh i sakharoliticheskikh fermentov *Pseudomonas aeruginosa* pod deystviem ekstrakta shungita [Inhibition of proteolytic and saccharolytic enzymes *Pseudomonas aeruginosa* under the action of shungite extract]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(4):167-8. Russian.

4. Seregina NV, Chestnova TV. Osobennosti sushchestvovaniya bakteriy v sostave bioplenok na primere uropatogennykh kishchnykh palochechek [Features of the existence of bacteria in biofilms on the example of uropathogenic *E. coli*]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2010;17(4):28-30. Russian.

5. Seregina NV, Chestnova TV, Zherebtsova VA, Khromushin VA. Obzor biofizicheskikh osobennostey mikrobnoy adgezii [Overview of biophysical features of microbial adhesion]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008;15(4):175-7. Russian.

6. Khrenov PA, Chestnova TV. Vliyaniye dimetilsul'foksida na adgezivnyuyu aktivnost' *Staphylococcus aureus* izolirovannykh iz ran [Influence of dimethyl sulfoxide on the adhesive activity of *Staphylococcus aureus* isolated from wounds]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;10-2:278-9. Russian.

7. Khrenov PA, Chestnova TV, Gladkikh PG. Adgezivnyy potentsial gramotritsatel'noy ranevoy flory pod vliyaniem preparata «Dimeksid» [Adhesive potential of gram-negative wound flora under the influence of the preparation "Dimexid"]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;1:92. Russian.

8. Chestnova TV, Seregina NV, Deshko IV. Sravnitel'nyy analiz mikrobnogo peyzazha vzbuditeley, vydelennykh iz krovi likhoradyashchikh bol'nykh [Comparative analysis of the microbial landscape of pathogens isolated from the blood of febrile patients]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(2):63-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Гладких П.Г., Короткова А.С. Эффективность диметилсульфоксида на биопленкообразование штаммами *staphylococcus aureus*, как показатель восстановительных реакций при гнойно-воспалительных процессах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-2.pdf> (дата обращения: 03.07.2017). DOI: 10.12737/article_595a3fd83852e3.62903292.

ИЗМЕНЕНИЕ АДГЕЗИИ *S. AUREUS* КАК ФАКТОРА ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

Т.В. ЧЕСТНОВА, П.Г. ГЛАДКИХ, А.С. КОРОТКОВА

*Тульский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия, e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Аннотация. Адгезивность патогенной микрофлоры гнойных ран повышает их резистентность и патогенность, что формирует неблагоприятные условия для регенераторных процессов, восстановления структуры и функций поврежденной ткани. Одним из наиболее распространённых этиологических агентов раневой инфекции является *S. aureus*. В связи с этим актуальным вопросом является исследование влияния современных препаратов на процессы его адгезии к клеткам организма. Диметилсульфоксид выбран в качестве исследуемого препарата, так как является одним из перспективных препаратов, способных снижать адгезию микроорганизмов и ускорять процессы регенерации и восстановления функции поврежденной ткани.

В эксперименте изучались культуральные, морфологические, тинкториальные, а также биохимические и адгезивные свойства *S. aureus* при применении диметилсульфоксида в различных концентрациях. Установлено, что адгезивная активность золотистого стафилококка при применении препарата диметилсульфоксида угнетается в 100% случаев. Однако, более низкие концентрации исследуемого препарата обладают более выраженными антиадгезивными свойствами, на что указывают изученные показатели адгезивности *S. aureus*.

Изученная *in vitro* экспериментальная модель показала наибольшую эффективность более низких концентраций диметилсульфоксида в отношении патогенных штаммов *S. aureus*, что объясняется меньшей вязкостью раствора и большей подвижностью молекул препарата. Следовательно, данные концентрации способствуют наиболее эффективной санации гнойных ран и активации восстановительных и регенеративных процессов.

Ключевые слова: восстановительные способности, адгезивность, *S. aureus*, диметилсульфоксид, эксперимент.

CHANGE ADHESSION *S. AUREUS* AS A FACTOR OF RECOVERY REGENERATIVE ACTIVITY AT THE HEARING PURULENT WOUNDS

T.V. CHESTNOVA, P.G. GLADKIKH, A.S. KOROTKOVA

*Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300028, Russia,
e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru*

Abstract. Adhesiveness of pathogenic microflora purulent wounds increases their resistance and pathogenicity, which forms unfavorable conditions for regenerative processes, reducing the structure and functions damaged tissue. One of the most common etiological agents of wound infection is *S. aureus*. In connection with this urgent issue is the study effect of modern drugs on the processes its adhesion to the body cells. Dimethylsulfoxide chosen as the test drug, as it is one of the promising drugs that can reduce the adhesion of microorganisms and accelerate the processes regeneration and restoration damaged tissue function.

In the experiment studied culture, morphological, tinctorial, biochemical and adhesive properties *S. aureus* with using dimethylsulfoxide in various concentrations. Established that the adhesive activity of Staphylococcus aureus inhibited in 100% of cases with the use of dimethylsulfoxide preparation. However, lower concentrations of the test drug had more pronounced antiadhesive properties, as indicated by the studied indices of adhesiveness of *S. aureus*.

An *in vitro* experimental model showed the greatest efficacy of lower concentrations dimethylsulfoxide against pathogenic strains of *S. aureus*, which explained by the lower viscosity of the solution and the greater mobility the drug molecules. Consequently, these concentrations contribute to the most effective sanitation purulent wounds and the activation regenerative and regenerative processes.

Key words: reducing ability, adhesiveness, *S. aureus*, dimethylsulfoxide, experiment.

Восстановление структуры и функции тканей в процессе заживания гнойных ран во многом определяется адгезивной активностью *S. aureus*. Адгезивная активность патогенной микрофлоры является фактором, повышающим резистентность, а соответственно и патогенность возбудителей гнойных ин-

фекций [11]. Как следствие, формируются неблагоприятные условия регенераторных процессов при заживлении раны и соответственно для восстановления структурных и функциональных особенностей поврежденных тканей [2-5, 7].

Таким образом, является актуальным исследование эффективности современных препаратов по отношению к процессам адгезии микроорганизмов, в том числе *S. aureus*. В качестве исследуемого лекарственного вещества был выбран диметилсульфоксид, как один из перспективных препаратов снижающих адгезию возбудителей гнойной инфекции и ускоряющий регенеративные восстановительные процессы в ране [9, 10].

Цель исследования – изучение эффективности восстановительных, регенераторных процессов в гнойных ранах при применении диметилсульфоксида в отношении адгезивности *S. aureus*.

Материалы и методы исследования. В качестве исследуемого материала были использованы штаммы *S. aureus*, вызывающие гнойное воспаление в ранах и являющиеся наиболее распространенной причиной раневых инфекций [1, 6, 8]. В ходе проведения эксперимента определялись культуральные, морфологические, а также тинкториальные и биохимические свойства *S. aureus*. Для изучения эффективности восстановительных регенераторных процессов в гнойных ранах применялся препарат диметилсульфоксид в концентрациях 25, 12, 6 и 3%. Адгезивная активность *S. aureus* оценивалась по стандартной методике В.И. Брилиса.

Исследование адгезии проводили в 96 – луночном планшете для иммунологических исследований. Контроль осуществлялся на образцах из смеси нативных эритроцитов человека 0(I) группы крови Rh+ (4 McF) и суспензии тест-культуры (0,5 McF), которые вносили в лунки полистиролового планшета по 20 мкл. К экспериментальным образцам в лунки с исследуемым материалом вносили равный объем раствора диметилсульфоксида в разной концентрации от 25% до 3%. Планшет помещали в термостат и инкубировали при 37±0,1°C в течение 30 минут, регулярно встряхивая смесь. После инкубации готовили мазки исследуемого субстрата, который окрашивали по Грамму и микроскопировали под световым микроскопом с иммерсией при увеличении x90.

Адгезивные свойства оценивали по *среднему показателю адгезии* (СПА) – среднему количеству бактерий, прикрепившихся к одному эритроциту, а также по *индексу адгезивности микроорганизма* (ИАМ), то есть по среднему количеству микробных клеток, задействованных в адгезивном процессе, и *коэффициенту участия эритроцитов* (КУЭ), соответствующему проценту эритроцитов, которые имели на своей поверхности адгезированные микробы. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Excel 7,0.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было установлено, что адгезивная активность *S. aureus* в 100% случаев угнетается диметилсульфоксидом. После обработки штаммов диметилсульфоксидом снижение адгезии достигло достоверных показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что антиадгезивная активность была наиболее активной при низких концентрациях диметилсульфоксида, так при концентрации в 25% среднее значение СПА составило 0,37±0,215, а при 3% – 0,04±0,04. Соответственно, адгезивный потенциал штаммов *S. aureus* был наиболее низким при обработке 3% концентрацией препарата, в котором контрольные значения ИАМ составили 2,72±0,75.

Аналогичные результаты были получены при изучении *коэффициента участия эритроцитов* (КУЭ). У контрольных штаммов КУЭ составил 89±11, а после обработки 3% диметилсульфоксидом – 4±4).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил положительные взаимосвязи между концентрацией препарата и показателями СПА, ИАМ и КУЭ ($r=0,92$, $r=0,42$ и $r=0,93$ соответственно), что указывает на наличие дозозависимого эффекта диметилсульфоксида на адгезивную активность изолятов *S. aureus*, и, соответственно, на скорость восстановительных процессов в ране. Увеличение антиадгезивного эффекта при снижении концентрации объясняется снижением вязкости используемого препарата.

Выводы. Таким образом, исследованное влияние препарата диметилсульфоксида на адгезию *S. aureus* показывает, что адгезивная активность была нивелирована в 100% случаев. Выявлен дозозависимый эффект – усиление антиадгезивной активности и большая подвижность молекул диметилсульфоксида при низких концентрациях препарата, поскольку с повышением концентрации возрастает вязкость раствора и изменяются физико-химические характеристики.

Экспериментальная модель *in vitro* наглядно демонстрирует большой антиадгезивный эффект 3% концентрации препарата в отношении штаммов стафилококков, и, как следствие, наиболее эффективную санацию гнойной раны с последующей активацией восстановительных процессов, направленных на ускорение сроков заживления гнойных ран.

Литература

1. Анциферова А.Н., Бузулуков Ю.П., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Хренов П.А., Честнова Т.В. Экспериментальное исследование антибактериальной активности наночастиц серебра на модели перитонита и менингоэнцефалита in vivo // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 2-21. URL:<http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf> (дата обращения 30.04.2014).
2. Исаева Н.М., Субботина Т.И. Регрессионные модели некоторых болезней // Российский журнал биомеханики. 1999. Т. 3, № 2. С. 41–42.
3. Серегина Н.В., Честнова Т.В. Адаптивные механизмы и устойчивость сальмонелл к действию уксусно-кислотного экстракта органической массы шунгитовой породы // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 4. С. 207–208.
4. Серегина Н.В., Честнова Т.В. Влияние этанольного экстракта органической массы шунгитовой породы на культуру β -гемолитического стрептококка // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 4. С. 63–65.
5. Серегина Н.В., Честнова Т.В. Изучение влияния ацетонового экстракта органической массы шунгитовой породы на адгезивные свойства энтеробактерий // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 168–169.
6. Серегина Н.В., Честнова Т.В. Ингибирование протеолитических и сахаролитических ферментов *Pseudomonas aeruginosa* под действием экстракта шунгита // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 167–168.
7. Серегина Н.В., Честнова Т.В. Особенности существования бактерий в составе биопленок на примере уропатогенных кишечных палочек // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 28–30.
8. Серегина Н.В., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Хромушин В.А. Обзор биофизических особенностей микробной адгезии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 175–177.
9. Хренов П.А., Честнова Т.В., Гладких П.Г. Адгезивный потенциал грамотрицательной раневой флоры под влиянием препарата «Димексид» // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 1. С. 92.
10. Хренов П.А., Честнова Т.В., Гладких П.Г. Эффект диметилсульфоксида в отношении биопленкообразования штаммами *Staphylococcus aureus* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 5-1. С. 140–141.
11. Честнова Т.В., Серегина Н.В., Дешко И.В. Сравнительный анализ микробного пейзажа возбудителей, выделенных из крови лихорадящих больных // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 2. С. 63–65.

References

1. Antsiferova AN, Buzulukov YP, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Khrenov PA, Chestnova TV. Eksperimental'noe issledovanie antibakterial'noy aktivnosti nanochastits serebra na modeli peritonita i meningoentsefalita in vivo [Experimental study of the antibacterial activity of silver nanoparticles on the model of peritonitis and meningoencephalitis in vivo]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Apr 30]; 1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4793.pdf>.
2. Isaeva NM, Subbotina TI. Regressionnye modeli nekotorykh bolezney [Regression models of some diseases]. Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki. 1999;3(2):41-2. Russian.
3. Seregina NV, Chestnova TV. Adaptivnye mekhanizmy i ustoychivost' sal'monell k deystviyu uksusno-kislotnogo ekstrakta organicheskoy massy shungitovoy porody [Adaptive mechanisms and resistance of salmonella to the action of acetic acid extract of organic mass of schungite rock]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(4):207-8. Russian.
4. Seregina NV, Chestnova TV. Vliyanie etanol'nogo ekstrakta organicheskoy massy shungitovoy porody na kul'turu β -gemoliticheskogo streptokokka [Effect of an extract of organic mass of schungite rock on the culture]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(4):63-5. Russian.
5. Seregina NV, Chestnova TV. Izuchenie vliyaniya atsetonovogo ekstrakta organicheskoy massy shungitovoy porody na adgezivnye svoystva enterobakteriy [The study of the influence of the acetone extract of the organic mass of shungitic rock on the adhesive properties of enterobacteria]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):168-9. Russian.
6. Seregina NV, Chestnova TV. Ingibirovanie proteoliticheskikh i sakharoliticheskikh fermentov *Pseudomonas aeruginosa* pod deystviem ekstrakta shungit [Inhibition of proteolytic and saccharolytic enzymes *Pseu-*

domonas aeruginosa under the action of shungite extract]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):167-8. Russian.

7. Seregina NV, Chestnova TV. Osobennosti sushchestvovaniya bakteriy v sostave bioplenok na primere uropatogennykh kishechnykh palochek [Features of the existence of bacteria in biofilms on the example of uropathogenic *E. coli*]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):28-30. Russian.

8. Seregina NV, Chestnova TV, Zherebtsova VA, Khromushin VA. Obzor biofizicheskikh osobennostey mikrobnoy adgezii [Overview of biophysical features of microbial adhesion]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(4):175-7. Russian.

9. Khrenov PA, Chestnova TV, Gladkikh PG. Adgezivnyy potentsial gramotritsatel'noy ranevoy flory pod vliyaniem preparata «Dimeksid» [Adhesive potential of gram-negative wound flora under the influence of the preparation "Dimexid"]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;1:92. Russian.

10. Khrenov PA, Chestnova TV, Gladkikh PG. Effekt dimetilsul'foksida v otnoshenii bioplenkoobrazovaniya shtammami *Staphylococcus aureus* [The effect of dimethyl sulfoxide on biofilm formation by *Staphylococcus aureus* strains]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2014;5-1:140-1. Russian.

11. Chestnova TV, Seregina NV, Dshko IV. Sravnitel'nyy analiz mikrobnogo peyzazha vozbuditeley, vydelennykh iz krovi likhoradyashchikh bol'nykh [Comparative analysis of the microbial landscape of pathogens isolated from the blood of febrile patients]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;19(2):63-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Гладких П.Г., Короткова А.С. Изменение адгезии *S. aureus* как фактора восстановления регенераторной активности при заживлении гнойных ран // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-3.pdf> (дата обращения: 04.07.2017). DOI: 10.12737/article_595a3d799549e5.07913876.

МНОГОМЕРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Е.И. ТОМАРЕВА, Д.В. ЕВДОКИМОВА, Р.Д. МЕЛАДЗЕ

Тульский государственный университет, пр. Ленина 92, г. Тула, 300012, Россия
e-mail: tomareva_k@mail.ru

Аннотация. Цель исследования: выявление дополнительных медико-социальных признаков у женщин при установлении высокого риска возникновения хромосомной патологии плода в I триместре беременности.

Организация исследования: Объектом сплошного проспективного исследования послужили 78 беременных женщин Тульской области, имевших высокий риск развития хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) на сроке беременности с 11 до 14 недель и наблюдавшихся в медико-генетическом центре Тульского областного перинатального центра в 2013-2014 гг. Проведено анкетирование женщин по различным аспектам работы, отношений в семье, отдыха, медицинской активности, вредных привычек в сочетании с углубленным сбором анамнеза и выкопировкой данных из медицинской документации.

Результаты исследования: женщины группы высокого риска по хромосомной патологии плода в значительной степени относились к возрасту от 35 лет и старше (47,4%), проживали в городе (65,4%), имели законченное высшее образование (50,0% беременных). Увеличение толщины воротникового пространства более 2,5 мм выявлено для 19,2% женщин, а отсутствие или гипоплазия носовой кости плода установлено у 43,1% беременных. Уменьшение *PAPP-A* в сыворотке крови менее 0,5 *MOM* выявлено у 13,9%, а превышение показателя более 2,0 *MOM* – у 19,4% обследуемых (аналогичные изменения *b-HCG* установлены у 16,7% и 4,2% женщин соответственно). Высокий риск выставлен 8,3% женщин по синдрому Дауна, 9,7% – по синдрому Патау и 47,2% – по синдрому Эдвардса. Многомерные методы исследования позволили определить дополнительные медико-социальные признаки ассоциированные с риском хромосомной патологии плода: уровень умственного напряжения при профессиональной деятельности, несоблюдение режима питания, наличие в анамнезе женщин уреоплазмоза и кандидоза влагалища, простудных заболеваний во время данной беременности.

Заключение: расчет риска наиболее часто определяемых хромосомных синдромов плода при проведении пренатальной диагностики в I триместре беременности может быть существенно уточнен при помощи выявления возникающих факторов на основе взаимодействия определенных результативных медико-социальных признаков.

Ключевые слова: беременность, пренатальная диагностика, хромосомная патология плода, расчет риска, медико-социальные факторы.

MULTIVARIATE STUDY OF RISK FACTORS FOR THE FETUS CHROMOSOME PATHOLOGY

E.I. TOMAREVA, D.V. EVDOKIMOVA, R.D. MELADZE

Tula State University, Lenin Ave. 92, Tula, 300012, Russia,
e-mail: tomareva_k@mail.ru

Abstract. Aim: the discovery additional medico-social signs for woman with the high risk of the fetus chromosome pathology in first trimester of pregnancy.

Material and Subjects: the object of a continuous prospective study were 78 pregnant women of Tula region, who were observed in the medical genetic department of the Tula regional perinatal center in 2013-2014 yy. and had a high risk of the chromosome syndromes development (Down, Patau, Edwards) from 11 to 14 weeks of pregnancy. The lifestyle woman's parameters were studied with special questionnaire with where included different aspects of the work, relations in family, rest, medical activity, bad habits. Data about health condition was received by method of the full anamnesis collection and copied from primary medical documentation.

Results: women with increased risk of chromosome pathology were belonging to older age group (47,4% was older 35 years), residence in town (65,4% of women), a high level of education (50,0% had higher education). Increasing of the fetus neck region thickness more than 2,5 mm was revealed for 19,2% women's, absence or nasal bone hypoplasia – for 43,1% pregnant. The *PAPP-A* reduction less 0,5 *MOM* was fixed in 13,9% cases and excess of the sign more than 2,0 *MOM* – amongst 19,4% females (similar changes *b-HCG* were installed for 16,7% and 4,2% woman's accordingly). The high risk of Down syndrome was exposed for 8,3% women's,

Patau syndrome – 9,7% and Edwards syndrome – 47,2% patients. The multivariate methods of the study have allowed to define the additional medico-social signs associated with risk of fetus chromosome pathology: level of the mental tension in professional activity, non-observance of the feeding mode, presence of ureaplasma, vaginal candidosis in anamnesis and catarrhal diseases of lungs during pregnancy.

Conclusion: the calculation of the risk for most frequent fetus chromosome syndromes during prenatal diagnostics in first trimester of pregnancy can be greatly improved by revealing factors, based on the interaction of some effective medico-social signs.

Key words: pregnancy, prenatal diagnostics, chromosome fetus pathology, risk calculation, medical and social factors.

Своевременное выявление врожденных и наследственных заболеваний у человека относится к приоритетным направлениям развития здравоохранения. Одним из ведущих путей реализации рождения здорового потомства является пренатальная диагностика хромосомной и врожденной патологии плода на раннем сроке беременности [2, 20]. Пренатальная диагностика в первом триместре беременности предусматривает проведение ультразвукового обследования и материнского сыровоточного скрининга на *PAPP-A*, *b-HCG*, на которых в основном и основывается калькуляция риска хромосомных синдромов [5, 7]. Индивидуализация базового риска достигается с помощью учета отдельных заболеваний и состояний организма женщины, а также единичных медико-социальных данных, тогда как системные исследования проблемы могут выявить дополнительные учетные критерии для более качественного расчета и индивидуализации риска патологических состояний для матери и плода [3, 6, 10, 12-15]. Актуальность исследования различных аспектов пренатальной диагностики подтверждается изменением времени ее проведения – переносом со второго на первый триместр беременности и, следовательно, увеличением временного интервала для проведения возможных коррекционных воздействий [11].

Цель исследования – выявление дополнительных медико-социальных признаков у женщин при установлении высокого риска возникновения хромосомной патологии плода в I триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Объектом сплошного проспективного исследования послужили 78 беременных женщин Тульской области, имевших высокий риск развития хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) на раннем сроке беременности с 11 до 14 недель и наблюдавшихся в медико-генетическом центре Тульского областного перинатального центра в 2013-2014 гг. Параметры образа жизни установлены с помощью анкетирования [1, 8, 9]. Анкета включала различные аспекты работы, отношений в семье, отдыха, медицинской активности, вредных привычек обследуемых. Информация о состоянии здоровья предусматривала стандартные медико-социальные параметры, данные об отдельных перенесенных заболеваниях до- и во время настоящей беременности, исходные данные и результаты пренатальной диагностики, которые были получены методом углубленного сбора анамнеза и выкопировки из медицинской документации Тульского областного перинатального центра [4, 16-19]. Анкетирование и выкопировка данных проводились после подписания пациентками добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании. Статистическая обработка результатов исследования включала вычисление абсолютных, относительных и средних величин, стандартной ошибки, корреляционный и кластерный анализ, метод главных компонент с использованием пакетов прикладных статистических программ «Statgraphics 3.0» и «Stastistica 6.0».

Результаты и их обсуждение. Возраст женщин, принявших участие в исследовании, в основном представлен возрастными границами от 35 до 40 лет (39,7%), а также от 25 до 30 лет (24,4%) и от 30 до 35 лет (16,7%). Доля женщин старше 40 лет составила 7,7%, а моложе 25 лет – 11,5% наблюдений. Средний возраст обследуемых равнялся 33,74±0,66 лет.

Прожили в городе большинство беременных (65,4%), тогда как в райцентре или поселке городского типа – 29,5%, а на селе – 5,1% обследуемых. Каждая вторая женщина (50,0%) имела высшее образование, каждая вторая-третья – средне-специальное или средне-техническое (22,4% и 14,5% соответственно) и всего 13,2% отметили для себя наличие только среднего образования.

Обследовано с 11 до 12 недель 10,8% беременных, с 12 до 13 недель – 28,7%, с 13 до 14 недель – 56,8% женщин. Срок гестации верифицировался по копчиково-теменному размеру, который соответствовал от 40 до 50 мм у 4,1% женщин, от 50 до 60 мм – у 16,4%, от 60 до 70 мм – у 26,0%, от 70 до 80 – у 42,5% и больше 80 мм – у 10,1% беременных.

Увеличение толщины воротникового пространства более 2,5 мм выявлено у 19,2% женщин, а отсутствие или гипоплазия носовой кости плода установлено для 43,1% беременных. Группа женщин с уменьшением *PAPP-A* в сыворотке крови менее 0,5 *MOM* равнялась 13,9%, а превышение показателя более 2,0 *MOM* наблюдалась у 19,4% обследуемых (аналогичные изменения *b-HCG* установлены у 16,7% и 4,2% женщин соответственно).

Программой *Astraia* риск более чем 1:100 поставлен для 8,3% женщин по синдрому Дауна, для 9,7% – синдрому Патау и для 47,2% – синдрому Эдвардса. Риск возникновения наиболее частых трисомий (синдрома Дауна, Патау, Эдвардса) сходным образом увеличивался в зависимости от возраста жен-

щины ($r=0,606; 0,635; 0,537$ соответственно, $p<0,001$), наличия гипоплазии или отсутствия костной части носа плода ($r=0,541; 0,581; 0,527$ соответственно, $p<0,001$), толщины воротникового пространства ($r=0,366; 0,362; 0,323$ соответственно, $p<0,01$). Установлена средняя положительная корреляционная взаимосвязь между паритетом текущих родов и риском возникновения синдрома Дауна ($r=0,380, p<0,01$) и синдрома Патау ($r=0,337, p<0,01$). Кандидоз влагалища состоял в слабой положительной корреляционной взаимосвязи с риском синдрома Дауна ($r=0,232, p=0,050$) и синдрома Эдвардса ($r=0,241, p<0,05$), тогда как у женщин при наличии уреоплазмоза в анамнезе и простудных заболеваний во время данной беременности отмечалась отрицательная взаимосвязь с риском развития синдрома Эдвардса ($r=-0,265, p<0,05$ и $r=-0,275, p<0,05$ соответственно). Также выявлена слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь риска синдрома Эдвардса с абсолютным и относительным содержанием *b-HCG* ($r=-0,251, p<0,05$ и $r=-0,298, p<0,05$ соответственно). Из факторов образа жизни беременных женщин, увеличивающих риск хромосомных синдромов, выделялись высокий уровень умственного напряжения трудовой деятельности женщин при синдроме Дауна ($r=0,289, p<0,05$) и несоблюдение ими режима питания для синдроме Патау и синдроме Эдвардса ($r=0,260$ и $r=0,234$ соответственно, $p<0,05$). Вместе с тем подтверждена сильная перекрестная корреляционная взаимосвязь между изучаемыми хромосомными синдромами ($r=0,808-0,950, p<0,001$).

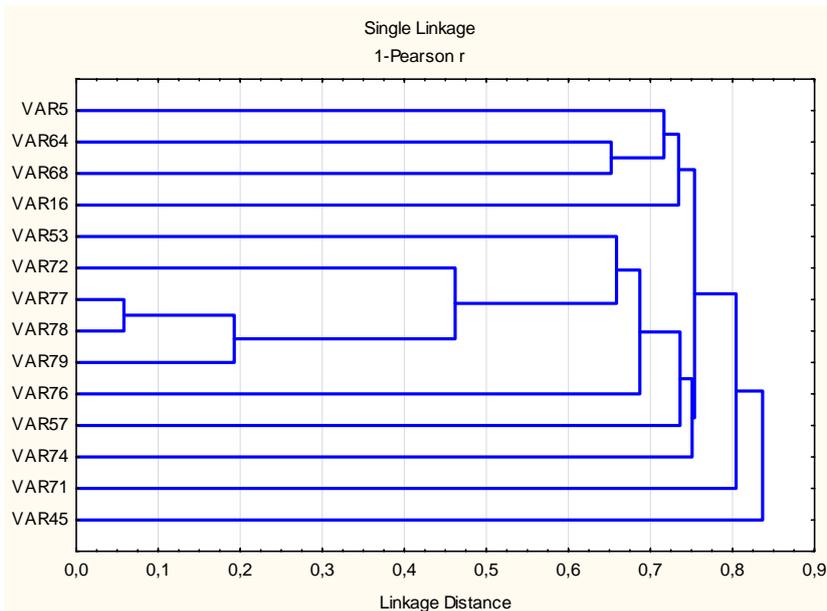


Рис. 1. Дендрограмма результативных медико-социальных признаков при высоком риске возникновения хромосомной патологии плода

Примечание: *VAR5* – уровень умственного напряжения при профессиональной деятельности, *VAR16* – соблюдение респондентами режима питания, *VAR45* – наличие у обследуемых кандидоза влагалища в анамнезе, *VAR53* – наличие в анамнезе женщин уреоплазмоза, *VAR57* – наличие простудных заболеваний во время данной беременности, *VAR64* – возраст женщин, *VAR68* – паритет текущих родов, *VAR71* – толщина воротникового пространства плода, *VAR72* – нормальность костной части носа плода, *VAR74* – содержание *Papp-A*, Мом, *VAR76* – содержание *bChG*, Мом, *VAR77* – снижение риска синдрома Дауна, *VAR78* – снижение риска синдрома Патау, *VAR79* – снижение риска синдрома Эдвардса

Построение дендрограммы (рис. 1) при кластерном анализе результативных признаков выявляет две группы кластеров с низким уровнем объединения: показатели риска всех изучаемых хромосомных синдромов, нормальность костной части носа плода, наличие в анамнезе женщин уреоплазмоза и простудных заболеваний во время данной беременности, содержание *Papp-A* и *bChG* в Мом (при уровне объединения 0,249), возраст женщин, паритет текущих родов, уровень умственного напряжения при профессиональной деятельности, соблюдение респондентами режима питания (при уровне объединения 0,266) с дополнением к указанным кластерам толщины воротникового пространства плода и наличия у обследуемых кандидоза влагалища в анамнезе на более низком уровне объединения.

Изучение результативных признаков при помощи метода главных компонент (табл. 1) свидетельствует о том, что первая главная компонента представлена выраженным снижением риска возникновения всех изучаемых хромосомных синдромов, молодым возрастом первородящих женщин, низким уровнем

умственного напряжения при профессиональной деятельности и несоблюдением ими режима питания. Вторая главная компонента включает преимущественный вклад умеренного снижения риска возникновения синдромов Дауна, Патау, Эдвардса при малом значении толщины воротникового пространства плода и нормальности костной части носа плода. Третья и четвертая компонента отражает ассоциацию умеренного снижения риска возникновения синдрома Эдвардса в первом случае – с наличием в анамнезе женщин уреоплазмоза и простудных заболеваний во время данной беременности, во втором случае – с высоким содержанием *bChG* в сочетании с повышенным уровнем умственного напряжения при профессиональной деятельности беременных и отсутствии у них кандидоза влагалища в анамнезе.

Таблица 1

Компонентный анализ результативных медико-социальных признаков при высоком риске возникновения хромосомной патологии плода

Признаки	ГК1	ГК2	ГК3	ГК4
<i>VAR5</i>	-0,374	-0,219	0,048	0,547
<i>VAR16</i>	-0,487	0,112	0,390	0,158
<i>VAR45</i>	-0,314	0,176	0,121	-0,614
<i>VAR53</i>	0,072	0,275	0,737	-0,077
<i>VAR57</i>	0,182	-0,339	0,741	0,045
<i>VAR64</i>	-0,798	0,060	-0,091	0,092
<i>VAR68</i>	-0,439	0,316	0,044	-0,122
<i>VAR71</i>	-0,141	-0,762	0,063	0,013
<i>VAR72</i>	0,266	0,755	0,100	-0,017
<i>VAR74</i>	0,006	0,335	-0,201	-0,084
<i>VAR76</i>	0,014	0,247	0,064	0,806
<i>VAR77</i>	0,843	0,368	0,043	0,068
<i>VAR78</i>	0,863	0,382	0,088	0,100
<i>VAR79</i>	0,746	0,376	0,292	0,261
Дисперсия ²	3,447	2,133	1,425	1,471,
%	24,6	15,2	10,2	10,5

В табл. 1 использованы те же обозначения, что и на рис. 1.

Таким образом, расчет риска наиболее часто определяемых хромосомных синдромов плода при проведении пренатальной диагностики в I триместре беременности может быть существенно уточнен при помощи выявления возникающих факторов на основе взаимодействия определенных результативных медико-социальных признаков.

Литература

1. Агарков Н.М., Павлов О.Г. Медико-социальные проблемы беременных в юном возрасте // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 1997. № 4. С. 18–21.
2. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Мачарашвили Т.К. Причины низкой эффективности пренатальной диагностики генетической патологии плода // Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 4. С. 114–120.
3. 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.
4. Козина Е.А., Павлов О.Г., Томарева Е.И. Медико-социальные аспекты пренатальной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-17. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf> (дата обращения: 01.06.2016). DOI: 10.12737/20075.
5. Мысяков В.Б., Чинова О.В., Рязанова О.А., Коновалов О.Е. Медико-социальные аспекты распространенности врожденных пороков развития // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010. № 2. С. 57–62.
6. 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.

7. Павлов О.Г., Кононенко Н.И., Тюрина Г.Л. Инвазивная пренатальная диагностика в практике Курской областной медико-генетической консультации // Медицинская генетика. 2005. Т. 4, № 5. С. 245.
8. Павлов О.Г. Системное влияние наследственной предрасположенности к соматопатологии и медико-социальных факторов на течение беременности и исход родов: дисс.... док. мед. наук. Тула: Тульский государственный университет, 2006. 295 с.
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. Н.М. Агаркова, В.Г. Волкова. Курск: Курский гос. технический ун-т, 2006. 236 с.
10. Павлов О.Г. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 2. С. 135–137.
11. Павлов О.Г. Прикладные вопросы ситуационного управления в социально-медицинской сфере. Старый Оскол: ТНТ, 2009. 276 с.
12. Павлов О.Г., Мартыанов Д.В. Системо-образующие факторы развития ранних послеродовых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 1. С. 23–25.
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. Сочетанная соматическая патология родителей и репродуктивная функция их дочерей // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 248–250.
15. Павлов О.Г., Томарева Е.И., Меладзе Р.Д. Ассоциации некоторых соматических заболеваний родителей с осложнениями беременности и родов их дочерей. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула: ТулГУ, 2016. С. 93–102.
16. Томарева Е.И. Влияние особенностей образа жизни на точность результатов пренатальной диагностики. II Всероссийский научный форум молодых ученых "Наука будущего – наука молодых", 20-23 сентября 2016, Казань, URL: <https://4science.ru/events/sfy2016/theses/19af58b4387c47ae88a09e7bd2a6dde4> (дата обращения: 10.05.2016).
17. Томарева Е.И. Стремление будущих матерей к сохранению здоровья. Мечниковские чтения – 2016: 89 конференция студенческого научного общества: сборник материалов под ред. проф. А.В. Силина, проф. С.В. Костюкевича. Ч. I. Спб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. С. 33.
18. Томарева Е.И. Медико-социальные особенности группы риска при проведении пренатальной диагностики. Мечниковские чтения – 2016: 89 конференция студенческого научного общества: сборник материалов под ред. проф. А.В. Силина, проф. С.В. Костюкевича. Ч. I. Спб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. С. 44.
19. Томарева Е.И. Особенности образа жизни беременных женщин при отклонении данных РАРР-А и b-HCG. Мечниковские чтения – 2016: 89 конференция студенческого научного общества: сборник материалов под ред. проф. А.В. Силина, проф. С.В. Костюкевича. Ч. I. Спб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. С. 33–34.
20. Цуркан С.В. Стратегии популяционной профилактики врожденной патологии // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92, № 3. С. 449–452.

References

1. Agarkov NM, Pavlov OG. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny [Medical-social problems of pregnant at a young age]. Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny. 1997;4:18-21. Russian.
2. Akulenko LV, Manuhin IB, Macharashvili TK. Prichiny nizkoj jeffektivnosti prenatal'noj diagnostiki geneticheskoy patologii ploda [Reasons for the low efficiency of prenatal diagnosis of genetic diseases of the fetus]. Problemy reprodukcii. 2015;21(4):114-20. Russian.
3. Volkov VG, Pavlov OG. Issledovanie metodami sistemnogo analiza roli nasledstvennoy otyagoshchennosti gipertonicheskoy bolezni v vozniknovenii 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.
4. Kozina EA, Pavlov OG, Tomareva EI. Mediko-sotsial'nye aspekty prenatal'noy diagnostiki [Comparative crystallography of blood for women with uterine myoma and women-donors]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (Elektronnyy zhurnal) [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 01];2:[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-17.pdf>. DOI: 10.12737/20075.
5. Mysjakov VB, Chizhova OV, Rjazanova OA, Konovalov OE. Mediko-social'nye aspekty rasprostranennosti vrozhdennyh porokov razvitiya [Medical and social aspects of the prevalence of congenital malformations]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika Pavlova IP. 2010;2:57-62. Russian.

6. 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.
7. Pavlov OG, Kononenko NI, Tyurina GL. Invazivnaya prenatal'naya diagnostika v praktike Kurskoy oblastnoy mediko-geneticheskoy konsul'tatsii [Invasive prenatal diagnosis in the practice of the Kursk regional mediko-genetic consultation]. Meditsinskaya genetika. 2005;4(5):245. Russian.
8. Pavlov OG. Sistemnoe vliyanie nasledstvennoy predispozitsionnosti 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.
9. Pavlov OG. Vliyanie nasledstvennoy predispozitsionnosti 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: Kurskiy gos. tekhnicheskiy un-t; 2006. Russian.
10. 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.
11. Pavlov OG. Prikladnye voprosy situacionnogo upravleniya v social'no-medicinskoj sfere [Applied situational management in the socio-medical field]. Staryj Oskol: TNT, 2009. Russian.
12. Pavlov OG, Mart'yanov DV. Sistemo-obrazuyushchie faktory razvitiya rannikh poslerodovykh infektsiy [Systemic factors of female infections in early postdelivery periods]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(1):23-5. 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. Sochetannaya somaticheskaya patologiya roditeley i reproduktivnaya funktsiya ikh docherey [Combination of somatic pathology parents and reproductive function of their daughters]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):248-50. Russian.
15. Pavlov OG, Tomareva EI, Meladze RD. Assotsiatsii nekotorykh somaticheskikh zabolevaniy roditeley s oslozhneniyami beremennosti i rodov ikh docherey [Association of some somatic diseases parents with complications of pregnancy and childbirth of their daughters]. In: Perspektivy vuzovskoy nauki: Proceedings of the nauchnoy konferentsii k 25-letiyu vuzovskogo meditsinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoy oblasti. Tula: TulGU; 2016. Russian.
16. Tomareva EI. Vliyanie osobennostey obraza zhizni na tochnost' rezul'tatov prenatal'noy diagnostiki [The impact of lifestyle features on the accuracy of the results of prenatal diagnosis]. In: Nauka budushchego – nauka molodykh: Proceedings of the II Vserossiyskiy nauchnyy forum molodykh uchenykh; 2016 Sep 20–23; Kazan', Russia. [Internet]. [about 1 p.]. Russian. Available from: <https://4science.ru/events/sfy2016/theses/19af58b4387c47ae88a09e7bd2a6dde4> (reference date: 10.05.2016).
17. Tomareva EI. Stremlenie budushchikh materey k sokhraneniyu zdorov'ya [The desire of the future mothers to saving their health]. In: Silina AV, Kostyukevicha SV, editors. Mechnikovskie chteniya – 2016: Proceedings of the 89 konferentsiya studencheskogo nauchnogo obshchestva; 2016 Apr 27–28; Sankt-Peterburg, Russia. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2016. Russian.
18. Tomareva EI. Mediko-sotsial'nye osobennosti gruppy riska pri provedenii prenatal'noy diagnostiki [Medico-social characteristics of the risk group of prenatal diagnostics]. In: Silina AV, Kostyukevicha SV, editors. Mechnikovskie chteniya – 2016: Proceedings of the 89 konferentsiya studencheskogo nauchnogo obshchestva; 2016 Apr 27–28; Sankt-Peterburg, Russia. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2016. Russian.
19. Tomareva EI. Osobennosti obraza zhizni beremennykh zhenshchin pri otklonenii dannykh PAPP-A i b-HCG [Features of the lifestyle of pregnant women in the deviation of PAPP-A and b-HCG analyses]. In: Silina AV, Kostyukevicha SV, editors. Mechnikovskie chteniya – 2016: Proceedings of the 89 konferentsiya studencheskogo nauchnogo obshchestva; 2016 Apr 27–28; Sankt-Peterburg, Russia. Sankt-Peterburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2016. Russian.
20. Curkan SV. Strategii populjacionnoj profilaktiki vrozhdennoj patologii [Population congenital pathology prevention strategies]. Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2011;92(3):449-52. Russian.

Библиографическая ссылка:

Томарева Е.И., Евдокимова Д.В., Меладзе Р.Д. Многомерное исследование факторов риска хромосомной патологии плода // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-4.pdf> (дата обращения: 04.07.2017). DOI: 10.12737/article_595a3c474ce744.80319259.

ДАПАГЛИФЛОЗИН В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
(клинические примеры)

С.А. ПРИЛЕПА*, В.И. ДАИЛЬНЕВ*, Е.В. МЕДВЕДЕВА**

*Тулльская областная клиническая больница им. Л. Н. Толстого, ул. Демьянова, д. 22, Тула, 300007, Россия

**Тулльский государственный университет, медицинский институт,
пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

DAPAGLIFLOSINE IN TREATMENT OF SUGAR DIABETES
(clinical examples)

S.A. PRILEPA*, V.I. DAILNEV*, E.V. MEDVEDEVA**

*Tula Regional Clinical Hospital. LN Tolstoy Str. Демьянова, house 22, Tula, 300007, Russia

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

Abstract. Diabetes mellitus type 2 is a widespread, rapidly progressive disease characterized by the development of vascular changes that lead to a decrease in the quality of life of patients, to disability and an increase in mortality from cardiovascular complications. The cause of death in diabetes mellitus the long-term decompensation of carbohydrate metabolism, and the pronounced variability of glycemia that occurs when prescribing hypoglycemic therapy with pronounced hypoglycemic activity. One of the main directions of research in diabetes is the search for hypoglycemic therapy with maximum efficiency and minimal side effects, such as weight gain and hypoglycemia. Priority in the treatment of diabetes mellitus type 2 is given to drugs with proven cardiovascular safety. One such therapy is a preparation of the group of inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2 inhibitors) dapagliflozin. Dapagliflozin (Forxiga) was the first representative of a new class of oral hypoglycemic drugs SGLT-2 inhibitors, approved for use in the Russian Federation. This article summarizes the regional experience in the use of dapagliflozin in the endocrinological department of L.N. Tolstoy Tula Regional Clinical Hospital N2 in patients with various comorbid conditions and anamnesis of the disease. On specific clinical examples, the advantage of using dapagliflozin depending on the individual characteristics of the patient is shown.

Key words: diabetes mellitus type 2, dapagliflozin, cardiovascular safety, hypoglycemia, cardiovascular complications.

Введение. По прогнозам Международной федерация диабета к 2040 году количество больных сахарным диабетом приблизительно составит 642 миллиона человек [7]. При сахарном диабете 2 типа (СД2) велик риск развития сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, инсульта. Около 50% летальных исходов у пациентов с СД2 вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 10, 14]. Использование в повседневной клинической практике научных достижений позволяет достигать целевых значений гликемии у большинства больных. Несмотря на улучшение показателей углеводного обмена при СД2 остается высоким показатель смертности от *сердечно-сосудистых осложнений* (ССО), возникающих на фоне гипогликемии и вариабельности гликемии у пациентов в течение суток. При этом развивается стойкий сосудистый спазм, гипокалиемия, удлинение интервала QT, немая ишемия, нестабильная стенокардия, аритмия. Повышается вероятность развития *острого инфаркта миокарда* (ОИМ) и внезапной смерти. Гипогликемия чаще развивается на фоне лечения препаратами сульфонилмочевины и инсулина, что особенно опасно для больных с *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), с *хронической сердечно-сосудистой недостаточностью* (ХСН) [2, 13].

На конец декабря 2016 г. в Тульской области (с населением 1.421.073 человека) зарегистрировано 60 443 пациента с сахарным диабетом, с СД2 – 57 489 на взрослое население – 1.137.971 человек. Общая смертность больных СД достигла 1181 (0.78 на 1000 населения).

Это обуславливает поиск безопасных средств лечения, не вызывающих развитие гипогликемии. Поиск сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами продолжается. Такие препараты появились [12], и они с успехом применяются в практической деятельности. Приводим клинические примеры успешного использования препарата группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (*iSGLT-2*) *дапаглифлозина* в эндокринологическом отделении ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого (областного эндокринологического диспансера). Препарат назначался пациентам с длительным анамнезом СД2 и не достигающим компенсации углеводного обмена на фоне различных комбинаций сахароснижающих препаратов, а так же при различной коморбидной патологии.

Клинические примеры

Наблюдалось 72 пациента, леченных препаратом *дапаглифлозин* в ГУЗ ТОКБ№2 им. Л.Н. Толстого в период с 2015 г. по 2017 г.

Дапаглифлозин (Форсига) – первый представитель нового класса пероральных сахароснижающих препаратов и *SGLT-2*, одобренный к применению. *Дапаглифлозин* (Форсига) зарегистрирован для клинического применения в РФ в августе 2014 г. [8], назначается 1 раз в сутки независимо от приёма пищи, может применяться как препарат монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами [9].

Клинический случай 1. Пациент Г., 1956 г.р., направлен на стационарное лечение в ноябре 2014 г. в связи с декомпенсацией СД2, выявленного в 2004 г. на фоне избыточного веса (127 кг) во время стационарного лечения по поводу перелома костей правого предплечья. Гликемия в дебюте заболевания составляла 20 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина – 11.2% отмечался кетоз. Пациент получал инсулинотерапию, в дальнейшем был переведен на таблетированную сахароснижающую терапию (метформин, глибенкламид), в последующем, в связи с недостижением целевых уровней гликемии, к лечению был добавлен инсулин гларгин 100 в максимальной дозе 56 Ед на ночь. В анамнезе артериальная гипертония 3 степени, принимал лизиноприл, бисопролол, амлодипин. Отмечались нестабильные показатели гликемии с максимальными значениями натощак – 12-14 ммоль/л., а так же стойко высокие показатели артериального давления. Комы отрицает. Уровень С-пептида на нижней границе нормы в течение последних лет. В июле 2011 г. перенес *транзиторную ишемическую атаку* (ТИА), в связи с чем был госпитализирован в неврологическое отделение ГУЗ ТОКБ. В январе 2012 г. переведен на терапию: метформин 2500 мг в день, глимепирид 4 мг 1 раз в день и раствор эксенатида по 5 мкг 2 раза в день в течение 1 месяца, далее по 10 мкг 2 раза в день. На фоне терапии отмечена положительная динамика – показатели гликемии в пределах 5-6 ммоль/л натощак и до 10 ммоль/л после еды. Гликированный гемоглобин – 7.8%. Отметил снижение массы тела на 7 кг за 5 месяцев. В июле 2012 г. консультирован эндокринологом г. Мюнхен (Германия) и был переведен на терапию: *дапаглифлозин* 10 мг 1 раз в день, *лираглутид* 1.8 мкг п/к 1 раз в день, глимепирид 2 мг утром, метформин 2500 мг в день. Была достигнута нормогликемия натощак (8-9мм/л) и постпрандиальная гликемия в пределах 6-8 мм/л. Позитивная динамика отмечалась и в отношении артериального давления – было достигнуто снижение артериального давления до 130/80мм рт ст с коррекцией гипотензивной терапии: отменой амлодипина, уменьшением дозы лизиноприла с 20 мг/д до 2.5 мг на ночь, бисопролола до 1.25 мг утром. При погрешности в диете отмечались периоды стойких гипергликемий, в связи с чем обследовался стационарно в ноябре 2014 г., где были выявлены гипогликемические состояния в ночные часы (01-00, 02-00) – гликемия до 1.8 мм/л. Пациенту был отменен глимепирид. Рекомендовано продолжить терапию: *лираглутид* 1,8 мкг/сут, метформин 1000 мг в ужин и 1000 мг на ночь, *дапаглифлозин* 10 мг/сут. Пациент соблюдает диету и самостоятельно контролирует глюкозу крови.

На контрольном осмотре 20.04.2017 г. состояние пациента удовлетворительное: гликированный гемоглобин 6,9%; профиль гликемического самоконтроля (по глюкометру) натощак 6,7-7,3 ммоль/л, через 2 часа после еды 7,0-7,8 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 10.04.17 г.: креатинин 86 мкмоль/л, глюкоза крови 5.8 ммоль/л. *Скорость клубочковой фильтрации* (СКФ) *MDRD* 83 мл/мин/1,73 кв.м. Вес 91 кг (-36кг), АД 125/70 мм рт.ст. Пациент отмечает улучшение самочувствия, жалоб не предъявляет.

Данный клинический случай показывает невозможность компенсации углеводного обмена при избыточной массе тела и ожирении с помощью препаратов сульфонилмочевины, наглядно демонстрирует дисгликемию и стойкую гипертензию при передозировке сахароснижающей терапией. Показаны возможности коррекции углеводного обмена современными сахароснижающими препаратами (ингибиторы *SGLT-2*, в частности, *дапаглифлозином*) с дополнительным снижением артериального давления и массы тела, уменьшением дозы или даже полной отменой инсулина, препаратов сульфонилмочевины у пациента, принимавшего их на протяжении более 13 лет, предотвращением опасных гипогликемических состояний (возможно, вызвавших ТИА) и со снижением объема гипотензивной терапии. При назначении *дапаглифлозин* данному пациенту учитывался длительный стаж СД2, возможное прогрессирующее снижение секреторной функции поджелудочной железы, снижение дозы инсулина происходило постепенно, оценивали уровень С-пептида, думали о возможном риске кетоацидоза (инструкция).

Клинический случай 2. Пациент С., 1940 г.р., поступил 24.02.16 с жалобами: сухость во рту, чувство жажды, учащённое мочеиспускание, слабость в нижних конечностях, онемение 1 пальца стоп обеих ног, жжение в нижних конечностях. Анамнез заболевания: сахарный диабет выявлен в 1980 году, гликемия в дебюте 7,3 ммоль/л. Получал глибенкламид. Инсулинотерапия с 1985 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена на фоне глибенкламида, первые 14 лет принимал дозы инсулина до 86 Ед в сутки, далее дозы скорректированы по суточному мониторингу до следующих значений: аспарт по 4 Ед 3 раза перед едой и 16 Ед гларгин на ночь. У пациента имела место наследственная дислипидемия с преобладанием гипертриглицеридемии, ИБС: атеросклероз коронарных артерий, безболевого ишемия миокарда.

Транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием артерии тупого края от 11.02.2010 г. Длительно принимал фенофибрат и аторвастатин. С-пептид от 19.02.2016 г. – 2,38 (норма 0,9-7,1). Диету соблюдает нерегулярно, значительная прибавка массы тела за последние 5 лет. Глюкозу крови самостоятельно контролирует, с января 2016 г. отмечался нестабильный уровень гликемии 4-22 ммоль/л, гликированный гемоглобин 8,9%. Госпитализирован в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им Л. Н. Толстого в феврале 2016 г., где при обследовании выявлены гипогликемические состояния в ночные часы (гликемия 2,6 ммоль/л в 01-00). В общих анализах крови и мочи без патологических изменений. СКФ по **MDRD** от **25.02.2016: 76** мл/мин. В анализе крови 25.02.16 – креатинин 89 мкмоль/л, мочевиная кислота 251 мкмоль/л

Была назначена терапия: диета с исключением сахара, ограничением животных жиров, гипокалорийная 1300-1400 ккал/сутки; инсулин п/к: гларгин 100 - 6ЕД в 22.00 с последующей (через 1 неделю) отменой; метформин пролонгированная форма 750 мг 1 раз в сутки в ужин, а также *дапаглифлозин* (форсига) 10мг 1 раз в сутки в первой половине дня, алоглиптин 25мг 1 раз в сутки утром

При такой комбинированной сахароснижающей терапии углеводный обмен со значительной положительной динамикой:

дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
7.03.2016	8.0	9.5	7.4	8.3	6.8	7.6

В динамике лабораторные и диагностические показатели с улучшением или без ухудшения:

В анализе мочи 1.03.16 уд. вес 1014, лейкоциты – нет, белка нет, сахара ++, эритроциты – нет, эпителий 1-2 в п/з, ацетон отрицательный.

На контрольном осмотре от 24.04.2017 г. состояние пациента удовлетворительное: гликированный гемоглобин 6,9%; профиль гликемического самоконтроля (по глюкометру) натощак 6,7-7,3 ммоль/л, через 2 часа после еды 7,0-7,8 ммоль/л. Биохимический анализ крови от 20.04.17 – креатинин 76 мкмоль/л, глюкоза крови 6,3 ммоль/л. СКФ **MDRD** 84 мл/мин/1,73 кв.м. Вес 71 кг (-3 кг), АД 125/70 мм рт.ст. – стабильно. Отмечается выраженная положительная динамика на ЭКГ. Инсулин пациент не использует, как и было рекомендовано при выписке из стационара. Активных жалоб не предъявляет.

Этот клинический случай наглядно демонстрирует дисгликемию при передозировке сахароснижающей терапии и возможности коррекции углеводного обмена с помощью современных лекарственных препаратов (ингибиторы *SGLT-2*, в частности, *дапаглифлозин*) с уменьшением или даже полной отменой инсулина у пациента, принимающего его на протяжении более 30 лет, сопровождающееся стабилизацией АД и положительной динамикой на ЭКГ (уменьшение ишемических признаков).

Клинический случай 3. Пациент Ф., 1961 г.р., поступил 20.04.2017 г. с жалобами на общую слабость, снижение работоспособности, сухость во рту, чувство жажды, боли в ногах при физической нагрузке, проходящие в покое. Анамнез заболевания: избыточный вес с 40 лет. Сахарный диабет выявлен в 2010 г. на фоне веса тела 115 кг. Гликемия в дебюте 14 ммоль/л. С-пептид не сдавал. Диету не соблюдает. Получал метформин 3 раза в сутки по 850 мг, видаглиптин 50 мг в сутки. Отмечалось увеличение массы тела за 3 года на 8 кг. Во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ТОКБ №2 им Л. Н. Толстого гликемия нестабильна – 7,0-15,0 ммоль/л. Госпитализирован для дообследования и коррекции лечения в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им Л. Н. Толстого. Перенесенные заболевания: ОИМ в 2005 г., гипертоническая болезнь (максимальное АД 180/100 мм рт. ст., лечения не получает по самостоятельному решению), подагра с 2000 г. (постоянно получает аллопуринол 300 мг), хронический простатит. При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 172 см, вес 110 кг, ИМТ 37,2. ОТ 124 см. Кожные покровы: гиперкератоз локтей, выраженный папилломатоз подмышечных областей. Пастозность стоп, голеней. Пульс 87/мин. ЧСС 87/мин. АД 160/100 мм рт.ст. Пульсация на сосудах стоп снижена. Язык сухой, обложен серым налетом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень +3 см от края реберной дуги. Склонность к запорам. Органы мочеиспускания без особенностей.

Биохимический анализ крови от 21.04.17: общий белок 86,7 г/л, общий билирубин 7,79 мкмоль/л, креатинин 88,4 мкмоль/л, мочевиная кислота 341,9 мкмоль/л, АЛТ 214 Ед/л, АСТ 227 Ед/л, КФК 90 Ед/л, ЛДГ 312,7 Ед/л. В анализе мочи 21.04.17 уд. вес 1016, белок 0,03 г/л, сахара нет, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1-2 в п/з, цилиндры гиалиновые 0-1 в п/з, эпителий плоский 1-2 в п/з, оксалаты.

СКФ **СКD-EPI** от 21.04.17 85 мл/мин/1,73 м²

Гликемический профиль 20.04.17 г.: 13.00- 9,0, 17.00- 11,9, 21.00- 7,2, 1.00- 9,9, 6.00 -9,3 ммоль/л.

УЗИ органов брюшной полости и почек 24.04.17: гепатомегалия. Стеатогепатоз. Хронический холецистит. Хронический панкреатит. Киста правой почки. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 21.04.17: *HBs-Ag*, *HCV*-антитела не выявлены.

В связи с выраженными явлениями стеатогепатита пациенту противопоказаны ранее принимаемые препараты (видаглиптин, метформин). Поскольку у пациента выраженная инсулинорезистентность и уровень гликемии не превышает 12 ммоль/л, назначение инсулинотерапии нежелательно. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200-1400 ккал/сутки) диеты с исключением саха-

ра, ограничением животных жиров, и возможно использование новых сахароснижающих препаратов, таких, как *дапаглифлозин*. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только *SGLT-2*, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести позволили применить *дапаглифлозин* в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [9].

Было назначено лечение: диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200-1400 ккал/сутки), режим палатный, *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня.

Приём аллопуринола, галвуса, метформина был отменен в связи с противопоказаниями (активный стеатогепатит).

Обследование в динамике:

Дата	8.00	13.00	17.00	21.00
21.04.17	9,0	9,5	8,1	8,5
24.04.17	6,9	6,1	5,0	7,8
26.04.17	6,3	7,0	6,9	7,9 (прошло менее 2 часов с последнего приёма пищи)

Биохимический анализ крови 25.04.17 АЛТ 200 Ед/л, АСТ 192 Ед/л, ГГТП 297 Ед/л, ЩФ 103 Ед/л.

В анализе мочи 26.04.17 белка нет, сахар ++, ацетона нет, лейкоциты 0-1 в п/з, эпителий 0-1 в п/з, оксалаты, реакции кислая, уд. вес 1025. Состояние при выписке 27.04.17 удовлетворительное. Больной прошёл обучение по образовательной программе «Школа диабета». Произведен перевод с ИДПП-4 (ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа – вилдаглиптина на ингибитор *SGLT-2* *дапаглифлозин* (форсига) с положительным контролем гликемии и улучшением общего состояния больного (активных жалоб не предъявляет). Рекомендации:

- диета с исключением сахара, животных жиров, ограничением белковых продуктов, гипокалорийная (1100-1300 ккал/сутки). Строгое исключение алкоголя.

- *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня в течение 1 месяца с последующим возможным переходом на 10 мг;

- контрольный осмотр эндокринолога через 1 месяц с результатами анализа крови (АЛТ, АСТ, креатинин, ЩФ, ГГТП, мочева кислота) и общего анализа мочи для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Контроль гликемии натошак, через 2-3 часа после еды.

При контрольном осмотре 15.05.2017 г. состояние пациента удовлетворительное. Жалобы отсутствуют. Мочеиспускание без особенностей. АД 135/90 мм рт. ст. Вес 107 кг (-3 кг). При самоконтроле гликемии (глюкометр) натошак 5,0-5,9 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,3-7,1 ммоль/л. Гликированный гемоглобин 6,3%. В анализе мочи 10.05.17 без патологических изменений. В анализе крови 10.05.17 АЛТ 101 Ед/л, АСТ 96 Ед/л, ГГТП 190 Ед/л, ЩФ 53 Ед/л, креатинин 82 мкмоль/л. СКФ *СКД-EPI* 92 мл/мин/1,73 кв.м.

Данный клинический случай демонстрирует современные возможности фармакотерапии СД2. При ожирении, гиперурикемии, гипертонической болезни – инсулинотерапия не самый лучший выбор в связи с выраженной инсулинорезистентностью. Кроме того, гликемия пациента не превышала 12 ммоль/л, такие цифры не являются показанием для инсулинотерапии. С использованием *дапаглифлозина*, возможна терапия СД2 при стеатогепатите и артериальной гипертонии без использования инсулинов, что позволяет пациентам легче избавиться от избыточной массы тела и снизить цифры АД без дополнительной лекарственной нагрузки.

Клинический случай 4. Пациент К., 1960 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ№2 им. Л.Н. Толстого 19.04.2017 г. с жалобами на утомляемость, повышенную потливость, приступы голода, общую слабость, снижение работоспособности, нарушение сна. Анамнез заболевания: избыточный вес с 32 лет. Сахарный диабет выявлен в 2009 году. Гликемия в дебюте 7-8 ммоль/л. Назначен метформин. За время болезни отмечала прибавку массы тела на 15 кг. В 2013 году при ухудшении общего состояния после перенесенной ОРВИ отмечено повышение гликемии до 10 ммоль/л натошак, повышение АЛТ, АСТ, в связи с чем при стационарном лечении в ГУЗ ТОКБ назначен инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 6 Ед утром, 10 Ед на ночь. Последнее стационарное лечение в 2014 году, так же при повышенных трансaminaзах. С-пептид – 4.5 (0.9-7.1). Диету соблюдает. 27.03.2017 г. обратилась к эндокринологу в связи с ухудшением общего состояния, скорректирована терапия: метформин 1000 мг в ужин и на ночь, инсулин аспарт двухфазный 2 раза в сутки 16 Ед утром, 14 Ед на ночь. В настоящее время уровень гликемии нестабилен, 5,0-18,0 ммоль/л. В связи с ухудшением состояния и появлением вышеуказанных жалоб госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ№2 им. Л.Н. Толстого для дообследования и лечения. Перенесенные заболевания: стеатогепатит, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь (постоянно принимает конкор 10 мг, индапамид 2,5 мг, лозартан 50 мг 2 раза в сутки), операция гемотрансфузии при оперативном родоразрешении. Наследственность не отяго-

шена. Аллергоанамнез: адеметионин – отёки. Вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: Р-2, оперативное родоразрешение (вес при рождении 4300 г, 2700 г). При обследовании: повышенного питания по абдоминальному типу, рост 158 см, вес 74 кг, ИМТ 29,6. ОТ 102 см. Кожные покровы чистые, сухие. На передней брюшной стенке бледные стрии. ЧСС 60/мин. АД 130/80 мм рт.ст. СКФ *CKD-EPI* от 04.04.2017 г.- 75 мл/мин/1,73 м². Гликемия 19.04.17г.: 17.00 -6,3, 21.00- 5,7, 1.00- 5,5, 6.00 -6,2 ммоль/л. Лактат крови до 1,8. В анализе мочи 20.04.17 белок 0,33 г/л, сахара нет, ацетона нет, уд.вес 1031, лейкоциты единичные в поле зрения, эпителий плоский 1-2 в поле зрения, кристаллы мочевого кислоты в большом количестве. Биохимический анализ крови от 04.04.2017: общий билирубин 7,86 мкмоль/л, мочева кислота 405 мкмоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, АСТ 138 Ед/л, АЛТ 171 Ед/л, ГГТП 142 Ед/л, ЩФ 205 Ед/л. УЗИ от 05.04.17: признаки жирового гепатоза, умеренная гепатомегалия, признаки хронического панкреатита. Диагностика вирусных гепатитов методом ИФА 20.04.17: *HBs-Ag*, *HCV*-антитела не выявлены. В связи с прибавкой массы тела у больной и признаками периодических гипогликемий (приступы голода, избыточная потливость) можно предположить, что имеет место передозировка сахароснижающих препаратов, инсулина аспарт двухфазного. По причине стеатогепатита пациенту противопоказаны ИДПП-4. Необходимо назначение такого лечения, которое может уменьшить лекарственную нагрузку на организм и скорректировать феномен полипрогмазии (3 препарата для лечения гипертонической болезни). Препаратом выбора здесь являются ингибиторы *SGLT-2*, в частности, *дапаглифлозин*. В таком случае необходимо строгое соблюдение гипокалорийной (1200-1400 ккал/сутки) диеты с исключением сахара, ограничением животных жиров, и возможно использование новых ТСП, таких, как *дапаглифлозин* [10]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата, а именно активное действие вне ЖКТ (ингибируется только *SGLT-2*, содержащийся в почечной ткани), выведение преимущественно почками (75% выводится через мочевыделительную систему), и отсутствие изменений распределения и выведения препарата у больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести – позволили применить *дапаглифлозин* в данной клинической ситуации в минимальной дозе 5 мг [9]. Дополнительно к терапии в данной клинической ситуации был назначен метформин 1000 мг на ночь. Назначено лечение:

- диета с исключением сахара, животных жиров, гипокалорийная (1200-1400 ккал/сутки)
- *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- метформин 1000 мг на ночь.

Так же изменена схема гипотензивной терапии:

- диета с минимальным содержанием поваренной соли;
- бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

Динамика показателей:

Гликемический профиль

Дата	8.00	13.00	17.00	21.00
20.04.17	8,9	7,2	5,9	6,3
23.04.17	8,0	6,7	6,6	6,6
25.04.17	6,8	5,1	6,1	6,4

Биохимический анализ крови 24.04.2017: общий билирубин 8,6 мкмоль/л, мочева кислота 219 мкмоль/л, АСТ 57 Ед/л, АЛТ 125 Ед/л, ГГТП 88 Ед/л, ЩФ 61 Ед/л. В анализе мочи 24.04.17: уд. вес 1026, белка нет, сахар ++, ацетона нет, реакция кислая, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты 2-3 в поле зрения, мочева кислота. АД стабилизировалось на уровне 130-135/70-80 мм рт.ст.

Выписана из стационара 26.04.17г. с рекомендациями:

- диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал/сутки);
- *дапаглифлозин* (форсига) 5 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- метформин 1000 мг на ночь, - контроль гликемии натощак, через 2-3 часа после еды и на ночь;
- бисопролол 5 мг 1 раз в сутки в 7.00;
- лозартан 50 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00.

При контрольном осмотре 15.05.2017 состояние пациента удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Гликемия при самоконтроле натощак 5,1-6,2 ммоль/л, через 2 часа после еды 6,1-7,0 ммоль/л. *HbA1c* – 6.7%. АД 130/75 мм рт.ст. (схема гипотензивная терапии такая же, как при выписке из стационара). Вес 70 кг.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к терапии СД2: несмотря на стеатогепатит и на длительный анамнез приёма инсулина (более 4 лет) в современных условиях есть возможность назначить такой ТСП, который позволит пациенту снизить избыточную массу тела и не нанесет серьезных побочных эффектов (в частности, гипогликемические состояния). Кроме этого, была отчётливо снижена дозировка гипотензивных препаратов, что указывает на положительный эффект *дапаглифлозина* в фокусе терапии гипертонической болезни.

Клинический случай 5. Пациент А., 1947 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ№2 им. Л. Н. Толстого 05.12.2015 г. с жалобами: общая слабость, периодически сухость во рту, головные боли, головокружение, нарушение сна, периодически отеки ног, боли в ногах, снижение остроты зрения, прибавку веса +7 кг за последние 6 месяцев, повышение АД до 260 мм рт.ст. СД2 выявлен в 1998г. Гликемия в дебюте 10 ммоль/л. Диету соблюдает не строго. Глюкозу крови самостоятельно контролирует. Комы отрицает. С 2010 г. переведена на ИДПП-4. Неоднократно находилась на стационарном лечении. Последняя госпитализация 1.02.15 г. по 13.02.15 г. Выписана с рекомендациями: метформин 2.0 г/сут, вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день. После консультации эндокринолога амбулаторно принимает глимеперид 3 мг утром на протяжении 6 месяцев. На этом фоне отмечается прибавка веса +7 кг за 6 месяцев. Гликемия натощак 7-8 ммоль/л, в течение дня 10-13 мм/л. Повышение сАД до 260 мм рт. ст. Ухудшение состояния около 1 месяца, когда появились вышеописанные жалобы. Из перенесенных заболеваний помнит: гипертоническая болезнь более 20 лет, последнюю неделю принимает бисопролол 5мг, амлодипин 10мг, периндоприл 4 мг 1 раз/день, моксонидин 0.4 мг 2 раза в день, адаптирована к АД 140/80-150/90 мм рт.ст.; ХАИТ, первичный субклинический гипотиреоз (ТТГ в апреле 2014г 8 мМЕ/мл, принимала левотироксин натрия с апреля 2014 г. 100 мкг, затем самостоятельно отменила), ЧМТ весной 2012 г. – сотрясение головного мозга, мочекаменная болезнь, грыжесечение пулочной грыжи в апреле 2014 г. Наследственность – у матери СД. При обследовании: повышенного питания, рост 156 см, вес 77 кг, ИМТ 32. ЧСС 78/мин. АД 230/110 мм рт.ст. СКФ *MDRD*: 95 мл/мин/1.73 м². В анализе крови 06.12.015 без патологии. В анализе крови 06.12.15 уд. вес 1018, лейкоциты 2-3 в поле зрения, эпителий 1-2 в поле зрения, реакция кислая, ацетона нет, сахар +, белка нет. биохимический анализ крови 07.12.15: креатинин 58 мкмоль/л, мочева кислота 320 мкмоль/л, общий билирубин 10,2 мкмоль/л, ГГТП 39 Ед/л, общий белок 62 г/л

Гликемический профиль 05.12.15г: 11.00- 11,2, 13.00- 9,1, 17.00- 8,5, 21.00- 10,2, 1.00- 9,6, 6.00- 10,1 ммоль/л, *HbA1c* 9.2%, ЭКГ от 07.12.15г: синусовый ритм, ЧСС 70 в мин, ЭОС влево. Снижение процессов реполяризации задней и боковой стенки. УЗИ органов брюшной полости и почек 15.12.2015 г.: Признаки жирового гепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы, хронический пиелонефрит, мелкий конкремент левой почки.

В связи с неудовлетворительным контролем гликемии, с прибавкой массы тела и неадекватным контролем артериального давления (что может служить признаком скрытых гипогликемий) было принято решение об отмене препаратов сульфонилмочевины и назначении менее агрессивных схем лечения:

- диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

- *дапаглифлозин* (форсига) 10 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- *саксаглиптин* 2,5 мг перед завтраком;
- метформин 1000 мг на ночь и 500 мг в ужин.

Так же скорректирована схема гипотензивной терапии с целью улучшения контроля АД:

- лизиноприл 10 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00;
- верапамил 80 мг 4 раза в сутки в 8.00, 14.00, 20.00, 23.00;
- спиронолактон 25 мг утром 1 раз в сутки.

Динамика лабораторных показателей:

Гликемический профиль

дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
07.12.15	6.0	5.8	8,1	9.1	10.7	6.2
10.12.2015	7,4	-	-	-	-	-
11.12.2015	-	7,4	7,6	8,8		
12.12.2015	8,1	8,5	9,9	7,6	7,3	8,9
15.12.2015	7,1	7,4	6,0	6,3	-	-
16.12.2015	7,2	7,8	6,8	6,5	-	-
17.12.2015	6,4	6,9	7,6	15,1 после еды	-	-
18.12.15г	7,9	8,8	7,5	9,8	-	-

В анализе мочи 17.12.2015 уд. вес 1013, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эпителий 1-2 в поле зрения, реакция кислая, ацетона нет, сахар +++, белка нет. Биохимический анализ крови 17.12.15: креатинин 57 мкмоль/л, мочева кислота 300 мкмоль/л, общий билирубин 10,0 мкмоль/л, ГГТП 35 Ед/л, общий белок 63 г/л. АД стабилизировалось на фоне новой гипотензивной терапии на уровне 140-145\80-90 мм рт. ст. Пациент выписана из стационара 18.12.15 с рекомендациями:

- диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

- *саксаглиптин* 2,5 мг 1 раз в сутки перед завтраком;
- метформин 1000 мг на ночь и 500 мг в ужин;

- *дапаглифлозин* (форсига) 10 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
Самоконтроль уровня гликемии натощак, через 2-3 часа после еды, на ночь, в 2 часа ночи.
Гипотензивная терапия:

- лизиноприл 10 мг 2 раза в сутки в 7.00 и 19.00;
- верапамил 80 мг 4 раза в сутки в 8.00, 14.00, 20.00, 23.00;
- спиронолактон 25 мг утром 1 раз в сутки.

При контрольном осмотре 15.04.17 состояние пациента удовлетворительное, жалоб нет. Терапия используется такая же, как рекомендовано при выписке из стационара. Гликемия при самоконтроле натощак 6,9-7,9 ммоль/л, через 2 часа после еды 8,1-10,0 ммоль/л. *HbA1c* – 7.2%. АД 140/70 мм рт. ст. Вес 69 кг. В анализе мочи от 10.04.17 уд. вес 1011, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эпителий 1-2 в поле зрения, реакция кислая, ацетона нет, сахар +++, белка нет. Биохимический анализ крови от 10.04.17: креатинин 60 мкмоль/л, АЛТ 13 Ед/л, АСТ 14 Ед/л.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость терапии заболеваний пациента в комплексе, с учётом сочетанных патологий. Пациентам с СД2 при наличии ССЗ для снижения количества сердечно-сосудистых событий следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными сердечно-сосудистым преимуществами – например, *дапаглифлозину* с доказанным влиянием на АД. В этой ситуации было четко продемонстрировано, как мультидисциплинарный подход помогает избавиться от побочных эффектов некоторых препаратов (например, гипогликемий при применении препаратов сульфонилмочевины). Кроме того, при изучении этого случая становится очевидным, что *дапаглифлозин* сохраняет свою активность и не развивает феномена тахифилаксии.

Клинический случай 6. Пациент Р., 1978 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л. Н. Толстого 23.11.2016 г. с жалобами на сухость во рту, жажду, шум и давящие боли в голове, онемение пальцев ног, одышку при ходьбе, повышение АД. Избыточный вес с детства, до 145 кг. СД выявлен в 2012 году на фоне повышенного веса (135 кг) во время лечения по поводу гипертонической болезни. Гликемия в дебюте 10,3 ммоль/л. Назначено: метформин (500 мг 2р/сут с увеличением дозы до 2000/сут), гликлазид МВ 30 мг. Диету соблюдает последний месяц (похудела на 9 кг). Глюкозу крови самостоятельно контролирует, гликемия утром до 11.1 ммоль/л. От 19.11.16 г.: *HbA1c* 8.8 %. С-пептид 1723 пмоль/л. Комы отрицает. Ухудшение состояния в течение 1 месяца, когда усилились вышеперечисленные жалобы. Госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ ТОКБ №2 им. Л.Н.Толстого для обследования и коррекции лечения. Из перенесенных заболеваний помнит: гепатит А в 5,5 лет, гипертоническая болезнь в течение 10 лет (АД до 200/110 мм рт.ст, принимает валсартан 160 мг 2 р/сутки, бисопролол 2.5 мг/сут, моксонидин 0.2 мг 2р/сут). Наследственность: у отца СД1, рак поджелудочной железы. При обследовании: повышенного питания, рост 170 см, вес 135 кг, ИМТ 47, ОТ 137 см. Пастозность голеней. ЧСС 66/мин. АД 130/70 мм рт.ст. Данные лабораторного и инструментального обследования: СКФ *MDRD* от 29.11.16 г. 116 мл/мин/1,73 м² В анализе крови 23.11.2016 без патологии. В анализе мочи 24.11.2016 уд. вес 1020, лейкоциты 3-5 в поле зрения, ацетон +, белка нет, сахара нет, оксалаты, эпителий плоский 2-5 в поле зрения. Биохимический анализ крови 9.11.2016 г.: креатинин 68 мкмоль/л, мочева кислота 200 мкмоль/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, АЛТ 80 Ед/л, АСТ 49 Ед/л, ЩФ 236 Ед/л.

Наличие кетонов в моче не является противопоказанием для терапии ингибиторами *SGLT-2*, в частности, *дапаглифлозином*, поскольку не является подтверждением наличия кетоацидоза у пациента [10]. Однако необходимо учитывать этот лабораторный показатель и интенсифицировать контроль анализа мочи. В данном конкретном клиническом случае присутствие кетонов в моче было расценено как «голодный кетоз» (на фоне передозировки препаратами сульфонилмочевины). Кроме этого, пациент нуждалась в медикаментозной помощи не только для снижения уровня гликемии и лечения СД2, но и для коррекции избыточной массы тела. Пациентам с избыточной массой тела не рекомендуется приём препаратов сульфонилмочевины (гликлазид МВ).

В связи с этим было назначено:

- диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал/сутки);

- раствор эксенатид п\к 2 раза в сутки по 5 мкг;
- *дапаглифлозин* 10 мг 1 раз в сутки в первой половине дня;
- метформин 1000 мг на ночь.

Так же скорректирована гипотензивная терапия:

- бисопролол 2,5 мг в 7.00;
- амлодипин 5 мг в 15-00;
- лозартан 50 мг в 22.00 .

Данные лабораторного и клинического обследования в динамике:

Гликемический профиль

дата	8-00	13-00	17-00	21-00	1-00	6-00
24.11.16г	6.7	5.8	6.2	6.3	6.9	7.0
28.11.16г	7.9	13.9	4.0	4.2	4.0	4.2
30.11.16г	6.1	6.8	6.4	6.5		

В анализе мочи 27.11.2016 уд. вес 1015, лейкоциты 3-5 в поле зрения, ацетон отрицательный, белка нет, сахар +++, эпителий плоский 2-5 в поле зрения. ОАМ 01.12.2016 уд. вес 1013, лейкоциты 3-5 в поле зрения, ацетон отрицательный, белка нет, сахар +++, эпителий плоский 2-4 в поле зрения. Биохимический анализ крови 01.12.2016 креатинин 65 мкмоль/л, АЛТ 61 Ед/л, АСТ 19 Ед/л.

ЭКГ 23.11.16 г.: синусовый ритм, ЭОС отклонена влево, ЧСС 70/мин

АД стабилизировалось на уровне 120-130/70-80 мм рт. ст. на фоне использования новой схемы гипотензивной терапии. Пациент выписана из стационара 02.12.2016 г. с рекомендациями:

- диета с исключением сахара, животных жиров, исключением поваренной соли, гипокалорийная (1200-1400 ккал\сутки);

- раствор эксенатид п\к 2 раза в сутки по 5 мкг в течении 1 мес, далее по 10мкг в течении 5 месцев;
- дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в первой половине дня;
- метформин 1000 мг на ночь;
- контроль гликемии натошак, через 2-3 часа после еды, на ночь;
- консультация эндокринолога через 1 месяц для решения вопроса о продолжении терапии с контролем анализов мочи и крови (креатинина, АЛТ, АСТ, ЦФ, ГТПП, мочевоы кислоты);
- бисопролол 2,5 мг в 7.00,
- амлодипин 5 мг в 15-00,
- лозартан 50 мг в 22.00.

10.01.2017 пациент при контрольном осмотре: состояние удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. АД 125/70 мм рт. ст. Терапия – как при выписке из стационара. Гликемия при самоконтроле натошак 5,1-6,3 ммоль\л, через 2 часа после еды 6,1-7,0 ммоль/л. Вес 127 кг (- 8 кг). Пациент соблюдает рекомендованную гипокалорийную диету. В анализе мочи 09.01.2017 уд. вес 1013, лейкоциты 1-3 в поле зрения, ацетон отрицательный, белка нет, сахар +++, эпителий плоский 2-4 в поле зрения. В анализе крови 09.01.2017 без патологии. Биохимический анализ крови 09.01.2017 без патологических изменений. Скорректирована терапия: увеличена доза раствора эксенатида до 10 мкг 2 раза в сутки п\к.

При контрольном осмотре 15.05.2017: состояние удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. АД 130/70 мм рт. ст. Терапия – как рекомендовано на предыдущем осмотре. Гликемия при самоконтроле натошак 5,0-6,0 ммоль/л, через 2 часа после еды 5,9-6,8 ммоль/л. *HbA1c* 6.0%. Вес 98 кг (-29 кг с предыдущего посещения, -37 кг со старта терапии). Пациент соблюдает рекомендованную гипокалорийную диету. В анализе мочи 10.05.2017г. уд. вес 1016, лейкоциты 1-3 в поле зрения, ацетон отрицательный, белка нет, сахар ++, эпителий плоский 2-4 в поле зрения. В анализе крови 10.05.2017 без патологии. Биохимический анализ крови 10.05.2017 без отрицательной динамики.

Данный клинический случай демонстрирует необходимость применения у пациентов с избыточной массой тела препаратов из новых классов сахароснижающих средств, поскольку при ожирении нередко необходима медикаментозная терапия при борьбе с лишним весом. Здесь так же была скорректирована гипотензивная терапия, что вновь говорит о необходимости мультидисциплинарного подхода к коморбидной патологии и целесообразности рассмотрения гипертонической болезни, СД2 и ожирения в рамках метаболического синдрома с восприятием этих состояний как единого симптомокомплекса.

Все приведенные клинические случаи демонстрируют безопасность *дапаглифлозина* и его значительный эффект снижения гликемии, который сохраняется при длительном использовании (2 года и более). Кроме того, при применении *дапаглифлозина* у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией отмечается значительное улучшение контроля АД, а так же снижение количества необходимых для этого контроля гипотензивных препаратов. При использовании *дапаглифлозина* отмечается значительная динамика в снижении массы тела, достижения которой сохраняются. В приведенных клинических случаях не было отмечено появления побочных эффектов (урогенитальной инфекции).

Заключение. Одной из основных причин смерти и осложнений у пациентов, страдающих СД2, служат ССЗ, в том числе – гипертоническая болезнь. Кроме гипергликемического состояния у пациентов с СД2 нередко присутствуют дополнительные факторы риска возникновения ССЗ и смерти вообще – инсулинорезистентность, ожирение, дисгликемия, хроническое воспаление.

В современных исследованиях [8, 11] подтвержден отличный профиль безопасности класса ингибиторов *SGLT-2*. При их использовании значительно снижается масса тела, объем талии, АД. Рост случаев же гипогликемии отсутствует, а частота гипер- или нормогликемического кетоацидоза была очень низкой и сравнима с частотой в группе плацебо.

Гипертоническая болезнь и СД2 – факторы риска для появления ХСН. *Дапаглифлозин* улучшает контроль гликемии и показатели сАД у пациентов с СД2. Проведено двойное слепое исследование, по-

казавшее эффекты *дапаглифлозина* на гликемический контроль и АД у пациентов с декомпенсированным СД2 и декомпенсированной гипертонической болезнью, несмотря на использование блокаторов системы ренин-ангиотензин. *Дапаглифлозин* хорошо переносится, частота побочных эффектов соответствовала ранее полученным данным. Он улучшал гликемический контроль, помогал снижать пациентам массу тела и контролировать артериальную гипертензию. *Дапаглифлозин* обладает способностью прогрессивно уменьшать именно висцеральную жировую ткань, а так же положительно влияет на компоненты метаболического синдрома, связанные с риском сердечно-сосудистой смертности [4].

В связи со всем вышеизложенным можно заключить, что применение новых средств сахароснижающей терапии, в частности ингибиторов *SGLT-2*, является необходимым для снижения частоты сердечно-сосудистых событий и улучшения контроля гликемии у пациентов с СД2 и гипертонической болезнью.

Дапаглифлозин (форсига) является единственным представителем класса ингибиторов *SGLT-2*, вошедшим в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. [5].

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. (8-й выпуск). М.: УП ПРИНТ, 2017. 112 с. DOI: 10.14341/DM20171S8
2. Анциферов М.Б., Фадеев В.В., Моргунова Т.Б. Современные подходы к лечению пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2016. №16 (329). С. 50–55.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014.
4. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска: новые перспективы сахароснижающей терапии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2016. №2 С. 26–32.
5. Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год. Распоряжение от 28 декабря 2016 года. № 2885-р. URL: <http://government.ru/docs/25924/>
6. Форсига (дапаглифлозин). Регистрационное удостоверение. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=
7. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
8. Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin–angiotensin system blockade // Blood Pressure. 2016. Vol. 25. Iss. 2. P. 93–103 DOI: 10.3109/08037051.2015.1116258
9. Morrish N.J. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetologia. 2001. №44 Suppl 2. P. 14–21.
10. Nwaneri C., Cooper H., Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis // The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2013. №13(4). P. 192–207
11. Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes // Expert Opinion On Pharmacotherapy. 2017. Vol.18, Iss. 5. P. 517–527
12. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR // Wien Med. Wochenschr. 2010. № 160. P. 8–19.
13. Schernthaner G. H., Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005. № 240(Suppl.). P. 30–40.
14. World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. URL: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>

References

1. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Pod red. Dedova II, Shestakovoy MV. (8-y vypusk). Moscow: UP PRINT; 2017. DOI: 10.14341/DM20171S8. Russian.
2. Antsiferov MB, Fadeev VV., Morgunova T.B. Sovremennye podkhody k lecheniyu patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa [Modern approaches to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus]. Farmateka. 2016;16 (329):50-5. Russian.

3. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Forsiga [Instructions for the medical use of the drug Forsiga] (tabletki, pokrytye plenochnoy obolochkoy, 5 mg, 10 mg) s uchetom izmeneniy 1, 2. Registratsionnoe udostoverenie LP-002596 ot 21/08/2014. Russian.
4. Karpov YA, Shubina AT. Korrektsiya faktorov serdechno-sosudistogo riska: novye perspektivy sakharosnizhayushchey terapii [Correction of factors of cardiovascular risk: new perspectives of hypoglycemic therapy]. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2016;2:26-32. Russian.
5. Ob utverzhdenii perechnykh zhiznennykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2017 god [On the approval of the lists of vital and essential medicines]. Rasporyazhenie ot 28 dekabrya 2016 goda. № 2885-r. Russian. Available from: <http://government.ru/docs/25924/>
6. Forsiga (dapagliflozin). Registratsionnoe udostoverenie [Forsiga (dapagliflozin)]. Russian. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=434071&t=
7. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
8. Michael A. Weber, Traci A. Mansfield, Federica Alessi et al. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade. Blood Pressure. 2016;25(2):93-103 DOI: 10.3109/08037051.2015.1116258.
9. Morrish NJ. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001;44(2):14-21.
10. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2013;13(4):192-207
11. Paola Fioretto, Angelo Avogaro. Dapagliflozin: potential beneficial effects in the prevention and treatment of renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. Expert Opinion On Pharmacotherapy. 2017;18(5):517-27
12. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from aCCORD, aDVaNCE, VaDT, UKPDS, PROactive and NICE-SUGaR. Wien Med. Wochenschr. 2010;160:8-19.
13. Schernthaner GH, Schernthaner G. Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005;240(Suppl.):30-40.
14. World Heart Federation. Diabetes as a risk factor for cardiovascular disease. Available from: <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/>

Библиографическая ссылка:

Прилепа С.А., Дайльнев В.И., Макишева Р.Т., Медведева Е.В. Дапаглифлозин в лечении сахарного диабета (клинические примеры) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-5.pdf> (дата обращения: 11.07.2017). DOI: 10.12737/article_596c5bc41e94a5.17844540.

УДК: 616-002.7

**МЕЛКОУЗЕЛКОВАЯ ФОРМА САРКОИДОЗА ЛИЦА У ЖЕНЩИНЫ
(случай из практики)**

А.М. МАГОМЕДОВА, П.М. АЛИЕВА, А.С. МУГУТДИНОВА, Г.Д. МАМАШЕВА

*ФГБОУ ПО «Дагестанский государственный медицинский университет»,
пл. Ленина, 1, г. Махачкала, Россия, 367000, e-mail: amina2706@yandex.ru*

Аннотация. Целью сообщения было применение нового варианта эффективного сочетания известных препаратов в лечении мелкоузелковой формы саркоидоза. Приведено собственное наблюдение больной мелкоузелковой формой саркоида Бека. Проведено физикальное обследование, общеклинические, гистологическое, офтальмологическое и рентгенологическое исследования, результаты которых подтвердили предполагаемый диагноз. Было назначено комплексное лечение с использованием известных препаратов в новом эффективном сочетании. Больная выписана с клиническим выздоровлением. Лечение перенесла без побочных эффектов.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует актуальность изучения системных хронических дерматозов с позиций использования наиболее эффективных сочетаний ранее известных препаратов.

Терапия саркоидоза и также иных гранулематозных заболеваний с использованием новых комбинированных лекарственных препаратов, возможно, позволит провести коррекцию малоизученных патогенетических триггеров.

Ключевые слова: саркоидоз, мелкоузелковая форма, системная терапия.

SMALL-NODE FORM OF SARCOIDOSIS OF THE FACE IN WOMEN (clinical case)

A.M. MAGOMEDOVA, P.M. ALIEVA, A.S. MUGUTDINOVA, G.D. MAMASHEVA

*SBEI HPE «Dagestan State Medical Academy»
Lenin Sq., 1, Makhachkala, Russia, 367000, e-mail: amina2706@yandex.ru*

Abstract. The purpose of the study was to develop a new version of an effective combination of known drugs in the treatment of small-node sarcoidosis. The article presents the results of our own observation of a patient with a small-node form of Beck's sarcoma. Examination of the patient included a physical examination, as well as general clinical, histological, ophthalmological and radiological studies, the results of which confirmed the alleged diagnosis. The patient was prescribed complex treatment using known drugs in a new effective combination. The patient is discharged with a clinical recovery. Treatment was without side effects.

This clinical observation clearly demonstrates the urgency of studying systemic chronic dermatoses from new positions using the most effective combinations of previously known drugs.

Therapy of sarcoidosis and other granulomatous diseases with the use of new combination medicines will allow to correct poorly studied pathogenetic triggers.

Key words: sarcoidosis, small-node form, systemic therapy.

Саркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание без признаков казеозного распада – некроза. Саркоидной структурой обладают кожный саркоид Бенье-Бека-Шаумана; ознобленная волчанка Бенье-Теннессона; ангиолюпоид Брока-Потрие; подкожные саркоиды Дарье-Русси. Кожные проявления различаются в виде трех основных разновидностей: мелкоузелковая, крупноузелковая и диффузно-инфильтрирующая формы.

Мелкоузелковая форма – саркоид Бека – наиболее частый и обычно доброкачественный тип кожного саркоидоза. Высыпания для ранних стадий заболевания существуют несколько лет в виде гладких полушаровидных плотных узелков от 2 до 5 мм, локализующихся обычно на лице и верхней части туловища. При диаскопии элементов выявляются желтовато-буроватые пятна – симптом «пылинок». Болеют чаще женщины в возрасте 20–45 лет, общее состояние больных обычно вполне удовлетворительное [2, 3].

Саркоид Бека крупноузелковый, а также диффузно – инфильтративный с положительным симптомом «пылинок» и локализацией бляшки в области носа часто может сформироваться в очаг ознобленной волчанки Бенье-Теннессона, которая ассоциируется с системным поражением, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Кроме того, описаны три синдрома саркоидоза: синдром Лефгрена (острый саркоидоз с увеитом, лихорадкой и увеличением прикорневых лимфоузлов); синдром Хирфорда (с пора-

жением лицевого нерва, лихорадкой и увеличением околоушных желез); остит Морозова-Юнгменга: множественное гранулематозное поражение фаланг пальцев рук и ног.

Одновременно при развитии системного саркоидоза картина поражения легких определяется рентгенологически и характеризуется прикорневым поражением лимфатических узлов и своеобразной «мраморностью» легочной ткани. Также у 10 – 20% больных могут быть поражены почти все отделы глаза: иридоциклит, ирит, паренхиматозный кератит, хориоретинит, конъюнктивит. Частота поражения костей наблюдаются у 10 – 30% больных и проявляется рентгенологическими очагами разрежения костной ткани в ногтевых фалангах пальцев рук и ног. В основе костной патологии при саркоидозе лежит развитие специфической грануляционной ткани [1, 2].

Дифференциальный диагноз. Системный саркоидоз от кольцевидной гранулемы отличается отсутствием группировки элементов, плотностью узелков, наличием «пылинки», отсутствием западения в центре. В то же время от туберкулезной плоской формы волчанки саркоид Бека отличается отсутствием рубца при заживлении, более доброкачественным течением, более выраженной очерченностью и плотностью высыпаний. Основным клиническим отличием саркоидоза от третичного бугоркового сифилиса является отсутствие язвенного распада и последующее рубцевание, отсутствие группировки элементов, отрицательные лабораторные исследования на сифилис и ряд других проявлений сифилиса. От красного плоского лишая саркоид Бека отличают локализация элементов, отсутствие зуда, пупкообразного западения и цвет элементов. Дискоидная красная волчанка от кожных саркоидов отличается наличием фолликулярного гиперкератоза, атрофии кожи. Саркоид Бека клинически наиболее трудно дифференцировать от лепрозных саркоидов, высыпаний эозинофильной гранулемы лица, ретикулосаркоматоза кожи. Гистологическое исследование в сочетании с обследованием легких, глаз, костного аппарата, особенно костей фаланг пальцев рук и ног позволяет поставить правильный диагноз [1, 3].

Основу современного лечения саркоидоза составляют глюкокортикостероидные гормоны. При наличии высыпаний, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и тяжелым течением целесообразны комбинации гормональной терапии с цитостатиками (метатрексат, проспидин, азатиоприн). Кроме того, при саркоидозе применяют антималярийные препараты, особенно эффективные при поражении кожи, иммуномодуляторы, нестероидные противовоспалительные препараты, лазеротерапия.

Приводим собственное наблюдение больной мелкоузелковой формой саркоида Бека. В клинику Республиканского кожно-венерологического диспансера была госпитализирована женщина в возрасте 53 лет, у которой около 5 лет назад стали появляться на лице опухолевидные образования величиной с чечевицу и меньше, цвета нормальной кожи или слегка розоватые. Никаких лекарственных средств до этого больная не принимала, самочувствие хорошее.

Status specialis (физикальное обследование): в области лица (щеки, нос, лоб) отмечаются папулы – округлые небольших размеров до горошины, в основном, цвета нормальной кожи, а также застойно-розоватые, плотноэластической консистенции, шаровидные, сгруппированы. В области век россыпь милиарных элементов (рис. 1-2).



Рис 1. До лечения



Рис 2. До лечения

Диаскопия элементов: на всех элементах резко выявляются буроватые пятнышки, образующие симптом «пылинок». Установлен дисбактериоз II ст, гепатоспленомегалии нет. Периферические лимфоузлы величиной с мелкую фасоль. Обследование на ВИЧ-инфекцию и ЗППП отрицательные. Антитела к вирусу гепатита С не обнаружены. Дополнительные исследования: отмечается низкий гемоглобин (104г/л) и высокая СОЭ – 40мм/ч. Биохимический анализ крови в норме, за исключением резко позитивного *CRP*. *Ig G* несколько увеличен. При гистологическом исследовании: в дерме и гиподерме определяются множественные сгруппированные эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза. *Заключение:* Саркоидоз кожи. Офтальмологическое обследование – гиперметропия. Органы грудной клетки: корни легких тяжистые, сосудистый рисунок усилен, в прикорневых зонах – кальцинаты. Прикорневые лимфоузлы не увеличены. Рентгенография обеих кистей и обеих голеностопных суставов: R-признаки артрозо-артрита обоих голеностопных суставов и обеих кистей I степени. Пяточная шпора слева.

Больной были назначены: антималярийный препарат – делягил по 0,25*2 раза в день циклами по 5 дней (получила 3 цикла); дипроспан по 2 мл в/м*1 раз в 2 недели – 2 цикла; в/в капельнофизраствор по 400 мл вместе с раствором метипреда, эссенциале и панангином №3; иммуномодуляторы, витамины, гепатопротекторы, эубиотики.

Больная выписана с клиническим выздоровлением (рис. 3), с хорошим самочувствием. Лечение перенесла без побочных эффектов.



Рис 3. После лечения

В данном конкретном случае в терапию саркоидоза нами был включен дипроспан, оказывающий пролонгированное действие и свободный от ряда побочных эффектов, присущих другим органическим стероидам. Эффект проведенного лечения повысила дополнительная терапия с применением капельных трансфузий физраствора, эссенциале, панангина и метипреда в сочетании с антималярийным препаратом. Одновременно, проведено лечение сопутствующей патологии. Лечение пациентка перенесла без всяких побочных осложнений. Больная выписана с клиническим выздоровлением, с хорошим самочувствием.

Приведенное клиническое наблюдение показывает, что в настоящее время весьма актуальным является изучение системных хронических дерматозов с новых позиций использования наиболее эффективных сочетаний ранее известных препаратов. В нашей клинике продолжают работы по дифференциации различных форм хронических дерматозов с признаками гранулематозного поражения кожи для обоснования и применения наиболее эффективных сочетаний и схем известных препаратов с учетом сопутствующей патологии и индивидуального статуса.

Терапия саркоидоза и также иных гранулематозных заболеваний с использованием новых комбинированных лекарственных препаратов, возможно, позволит провести коррекцию малоизученных патогенетических триггеров.

Литература

1. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В. Н. Кожные и венерические болезни. В двух томах. Москва: Медицина, 1999/ 880 с.
2. Фитцпатрик Дж., Элинг Дж. Л. Секреты дерматологии. Перевод с англ. М., С-Пб.: «Издательство Бином»-«Невский диалект», 1999. 512 с.
3. Элинор Е. Сан. Дерматология. Перевод с англ. М., С-Пб.: ЗАО «издательство Бином»-«Невский Диалект», 2001. 272 с.

References

1. Skripkin YK, Mordovtsev VN. Kozhnye i venericheskie bolezni [Skin and venereal diseases]. V dvukh tomakh. Moscow: Meditsina; 1999. Russian.
2. Fitzpatrick D, Eling DL. Sekrety dermatologii [Secrets of dermatology]. Pervod s angl. Moscow, Sankt-Peterburg: «Izdatel'stvo Binom»-«Nevskiy dialekt»; 1999. Russian.
3. Elinor E. San. Dermatologiya [Dermatology]. Pervod s angl. Moscow, Sankt-Peterburg: ZAO «izdatel'stvo Binom»-«Nevskiy Dialekt»; 2001. Russian.

Библиографическая ссылка:

Магомедова А.М., Алиева П.М., Мугутдинова А.С., Мамашева Г.Д. Мелкоузелковая форма саркоидоза лица у женщины (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-6.pdf> (дата обращения: 19.07.2017).

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛЕВРОДЕЗА
РАСТВОРАМИ НАТРИЯ БИКАРБОНАТА, ХЛОРГЕКСИДИНА И 5-ФТОРУРАЦИЛА**

М.С. ИЗЮМОВ, В.В. БУЛЫНИН, А.М. БОБРОВСКИХ

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

Аннотация. Актуальность. В настоящее время выбор эффективных и безопасных средств для химического плевродеза является актуальной проблемой в хирургическом лечении спонтанного пневмоторакса. Целью наших исследований было сравнение эффективности различных методов плевродеза в эксперименте на основании изучения макро- и микроскопического материала. Материалы и методы. В эксперименте использовались лабораторные крысы линии *WISTAR*, весом 180 грамм, 200 особей. Они были разделены на три опытные группы и контрольную по 50 крыс в каждой. На крысах был смоделирован спонтанный пневмоторакс с одной стороны грудной клетки. Затем для проведения плевродеза в трех опытных группах применили один из химических агентов. Животных наблюдали и умерщвляли группами на 3, 5, 7, 10, 30 дни эксперимента. Далее описывались и сравнивались макро- и микроскопические изменения в легких и прилежащих тканях. В процессе анализа полученных данных были построены регрессионные модели изменения численности состава свободных клеточных популяций в легочной ткани. Результаты и их обсуждение. Применение 0,05% раствора хлоргексидина вызывает формирование стойких плевральных спаек при меньшей длительности и выраженности воспалительного процесса по сравнению с анализируемыми аналогами. Созданы регрессионные модели динамики свободного клеточного состава легочной стромы с целью возможности прогнозирования процесса спайкообразования. Выводы: Полученные данные свидетельствуют о максимальной эффективности 0,05% раствора хлоргексидина в качестве химического агента для плевродеза.

Ключевые слова: пневмоторакс, плевродез, перекись водорода, тальк, регрессионная модель.

**COMPARATIVE MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PLEURODESIS BY
MEANS OF SODIUM BICARBONATE SOLUTION, CHLORHEXIDINE AND 5-FLUOROURACIL**

M.S. IZYUMOV, V.V. BULYNIN, A.M. BOBROVSKIKH

*Voronezh State N. N. Burdenko Medical University of the Russian Ministry of Health,
Studencheskaya St., 10, Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. Currently, the choice of effective and safe means for chemical pleurodesis is an urgent problem in the surgical treatment of spontaneous pneumothorax. *The research purpose* was to compare the effectiveness of various methods of pleurodesis in the experiment based on the macro and microscopic study material. *Materials and methods.* In the experiment there were 200 individuals of laboratory rats VISTAR line, weighing 180 grams. They were divided into three experimental groups and a control group of 50 rats each. Spontaneous pneumothorax was simulated on one side of the thorax of rats. One of the chemical agents was used in three experimental groups for carrying out the pleurodesis. The animals were observed and sacrificed in groups on days 3, 5, 7, 10, 30 of the experiment. The macro and microscopic changes in the lungs and adjacent tissues were described and compared. Regression models were constructed for the change in the number of free cell populations in the lung tissue during the process of analyzing data. *Results and discussion.* The use of a 0,05% solution of chlorhexidine causes the formation of persistent pleural adhesions with a shorter duration and severity of the inflammatory process in comparison to the analogues. Regression models of the dynamics of the free cellular composition of the pulmonary stroma were created with the aim of predicting the adhesion process. *Conclusion:* The findings suggest that 0,05% solution of chlorhexidine have the maximum efficiency as a chemical agent for pleurodesis.

Key words: pneumothorax, pleurodesis, hydrogen peroxide, talc, regression model.

Актуальность. Среди всех больных с неспецифическими заболеваниями легких идиопатический, или *спонтанный, пневмоторакс* (СПТ) составляет примерно 6,2-7,1%. Наблюдается постоянный рост частоты возникновения СПТ которая на данный момент составляет 15 случаев на 100 тысяч жителей в год, что примерно 11,2% среди всех госпитализированных с острыми заболеваниями органов грудной клетки. Важно отметить, что мужчины болеют в 6 раз чаще: 7,4 - 18 случаев на 100 тысяч мужчин и 1,2-6 случаев на 100 тысяч женщин в год [2].

Чаще всего СПТ выявляется у людей самого трудоспособного возраста – от 20 до 40 лет [5]. Частота возникновения спонтанного пневмоторакса у больных *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ) составляет 26 случаев на 100 тысяч населения в год [7]. Подавляющее большинство авторов считают, что идиопатический пневмоторакс – осложнение буллезной эмфиземы легких и ХОБЛ, на основании того, что в 94-95% случаев его причиной является разрыв эмфизематозных булл [1, 2, 5].

В настоящее время существуют различные взгляды на подходы в лечении спонтанного пневмоторакса, к которым относятся консервативные методики лечения больного [6, 7] и радикальные хирургические вмешательства на легких и плевре во всех случаях [4, 10)]. Такая ситуация сложилась из-за различий в представлениях о патогенезе СПТ.

На данный момент дренирование плевральной полости является наиболее распространенным и общепринятым методом лечения СПТ [2, 3, 6]. Ряд авторов считает, что процент рецидивов идиопатического пневмоторакса после дренирования плевральной полости остается высоким и составляет 12-18%, а по сводным данным – до 50% [5].

Существуют сторонники радикальных хирургических вмешательств, связанных с чресплевральным удалением измененных сегментов легочной ткани [4], но также не исключает рецидива пневмоторакса. Травматичность торакотомии способствует развитию тяжелых осложнений в послеоперационном периоде в 8-28% случаев, что приводит к повторным оперативным вмешательствам [2]. Внедрение в клинику перспективных методик торакоскопии и видеоторакоскопии привело к снижению травматичности при лечении СПТ [4, 9, 10].

Предотвращение рецидива СПТ на данный момент является основной лечебной задачей. Для достижения максимальной эффективности многие авторы предлагают химический плевродез, как при дренировании плевральной полости, так и на заключительном этапе хирургического вмешательства. Данная мера особенно актуальна при косвенном подтверждении или обнаружении наличия бронхоплеврального соустья, а также для профилактики повторного возникновения СПТ. Для этого используются различные химические агенты, такие, как тальк, оливковое масло, 40% раствор глюкозы, гипертонический раствор хлорида натрия, *плазменное антибактериальное клеящее средство* (ПАКС), акромицин, 96% раствор спирта и многие другие вещества [2, 3, 6, 8].

Одним из главных недостатков этих химических агентов является выраженный раздражающий эффект, вызывающий болевые ощущения, воспалительные процессы с различной степенью выраженности, часто сопровождающиеся гипертермией и другими негативными реакциями.

До сих пор не решён вопрос о месте химического плевродеза в комплексе лечебных мероприятий, используемых в качестве способов устранения и профилактики рецидива спонтанного пневмоторакса. Так же имеется неопределенность в выборе оптимального химического агента для выполнения плевродеза. Учитывая выше изложенные данные можно утверждать об актуальности данного научного исследования.

Цель работы – сравнение эффективности различных методов плевродеза в эксперименте на основании изучения макро- и микроскопического материала и определения степени облитерации плевральной полости, выраженности адгезивного процесса между листками висцеральной и париетальной плевры и морфологических изменений субплевральных отделов легких.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовались конвенциональные лабораторные крысы линии *WISTAR*, весом 180 грамм, 200 особей. В зависимости от используемого метода плевродеза животные были разделены на три опытные группы и контрольную по 50 крыс в каждой. Под эфирным наркозом смоделирован СПТ на лабораторных крысах с одной стороны грудной клетки методом введения воздуха в объеме 2 мл через иглу Велиша. Через 1 час под эфирным наркозом с помощью иглы Велиша распылен один из химических агентов объемом 1,0 мл. (раствор натрия бикарбоната 4%, 0,05% хлоргексидина, 5-фторурацил) и удален воздух из плевральной полости, далее животных наблюдали и умерщвляли в соответствии с правилами гуманного отношения к животным группами на 3, 5, 7, 10, 30 дни эксперимента.

При вскрытии плевральных полостей подопытных животных описывались макроскопические изменения в легких и прилежащих тканях: наличие жидкости и характер реактивных изменений плевральных листков (распространенность фибринозных наложений, наличие спаечного процесса или облитерации плевральной полости), состояние легочной паренхимы. Был проведен забор органов и тканей грудной клетки для гистологического исследования. Кусочки легких с прилежащими отделами грудной стенки фиксировали в 10% нейтральном формалине и окрашивали стандартными гистологическими методиками. Парафиновые срезы толщиной 6-7 мкм после депарафинирования окрашивали гематоксилин-эозином для обзорных целей.

При гистологическом исследовании производился сравнительный анализ выраженности воспалительных изменений в интерстиции легких и спайкообразования в зависимости от агента, использованного при плевродезе.

Для создания регрессионной модели динамики клеточного состава стромы легочной ткани в зависимости от использованного химического агента для плевродеза был использован метод полиномиальной регрессии с вычислением коэффициента детерминации (R^2) в компьютерной программе *IBM SPSS Statistics ver. 22*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Основные показатели, по которым была проведена сравнительная характеристика эффективности раствора натрия бикарбоната 4%, хлоргексидина, 5-фторурацила в качестве лекарственных средств для проведения химического плевродеза у крыс включали в себя: реакцию животных на химический агент, осложнения и смертность, макро- и микроскопические изменения в легких и прилежащих тканях, морфологическую характеристику свободных клеточных популяций в легочной ткани (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, гистиоциты).

При использовании 5-фторурацила в качестве химического агента для проведения плевродеза животные демонстрировали следующие изменения в поведении: через сутки после моделирования крысы были малоподвижны, заторможены, группировались в одном углу клетки. Животные выглядели вялыми, апатичными. У крыс отмечалось частое поверхностное дыхание, сухость кожных покровов, взъерошенность шерсти. Данные клинические проявления стали уменьшаться на 2-3 сутки и окончательно исчезли на 5-6 сутки.

В ходе эксперимента установлено, что введение 4% раствора натрия бикарбоната и хлоргексидина не приводило к заметным изменениям в поведении лабораторных крыс, кроме реакции на введение препарата, наблюдаемой в ходе всей работы.

У животных, усыпленных на 3 сутки после применения 5-фторурацила, на вскрытии отмечались следующие макроскопические проявления: на 3 сутки легкие бледно-розового цвета, отечные, с очагами уплотнения легочной ткани, с единичными нежными спайками между париетальной и висцеральной плеврой, увеличенными лимфатическими узлами. На 5 сутки отек и уплотнения сохраняются, лимфоузлы увеличены. В группе животных, усыпленных на 7 сутки, отечность снижается, лимфоузлы уменьшаются. На 10 сутки количество спаек увеличивается, меняется характер спаек, они становятся более плотными. На 31 сутки уплотнения сохраняются, хотя значительно уменьшается их общее количество, отек отсутствует, лимфоузлы обычных размеров, спайки плотные.

При использовании 4% раствора натрия бикарбоната в исследованных группах животных отмечались следующие морфологические проявления: на 3 сутки легкие бледно-розового цвета, с незначительной отечностью, с единичными очагами уплотнения легочной ткани, незначительно увеличенными лимфатическими узлами. На 5 сутки отек начинает снижаться, уплотнения сохраняются, лимфоузлы обычных размеров. На 7 сутки отек окончательно исчезает, определяются единичные нежные спайки между париетальной и висцеральной плеврой. На 10-31 сутки количество спаек визуальным образом увеличивается без изменения их характера.

Изменения в легких и прилежащих тканях при плевродезе хлоргексидином в общих чертах сходны с теми, что наблюдались при применении 5-фторурацила, но с определенными отличиями, а именно, уже на 5 сутки отек был менее выражен, очаги уплотнения легочной ткани встречались гораздо реже, лимфоузлы увеличены незначительно, наблюдались рыхлые спайки. На 7 сутки отек и уплотнения визуальным образом определялись, лимфоузлы обычных размеров. На 10 сутки визуализируются четко выраженные единичные плотные спайки между париетальной и висцеральной плеврой. На 31 сутки количество спаек увеличивается, они становятся более плотными.

В ходе микроскопического исследования плевральной полости животных после плевродеза 5-фторурацилом у 36 особей (72%) была обнаружена пневмония различной степени тяжести, послужившая причиной гибели 4 (смертность 8%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки животных данной группы: на 3 день характеризуется диффузной эмфиземой лёгких, полнокровием лёгочной ткани, очагами межтоточной лимфоидной инфильтрации; на 5 день – фибринозно-фиброзная спайка с организацией (появление многочисленных капилляров, выраженная диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью фибробластов), на 7-10 день - блок лёгочно-мышечной ткани с организующейся фибринозной спайкой с формированием грануляционной ткани, с многоядерными клетками типа «рассасывания инородных тел», на 31 сутки - лёгочная ткань с крупной организованной спайкой (рис. 1, 2).

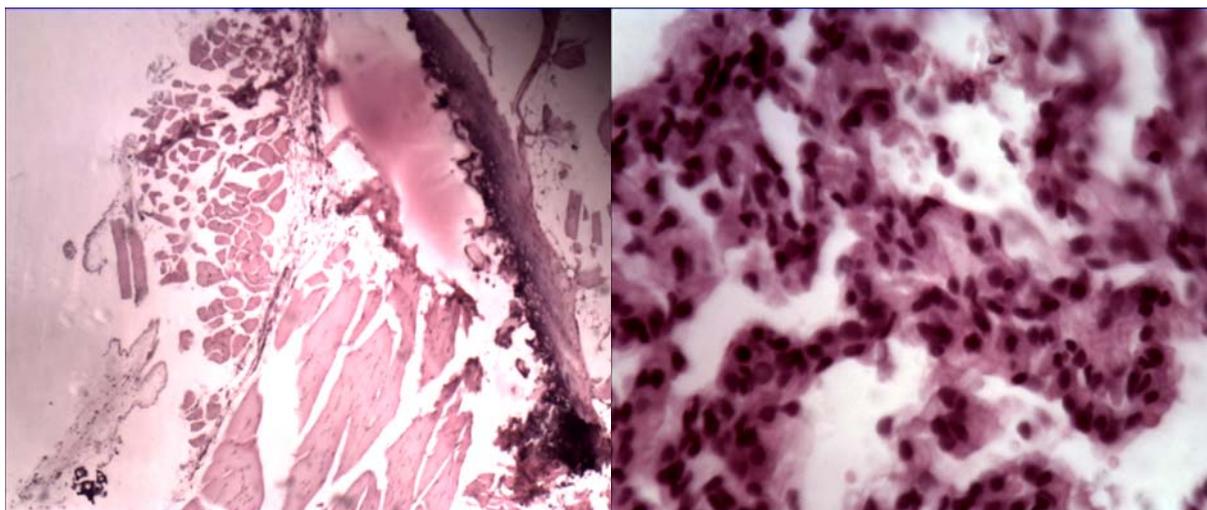


Рис. 1. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования 5-фторурацила (Ув.) $\times 10$).
Гематоксилин-эозин

Рис. 2. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования 5-фторурацила: выраженное воспаление с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

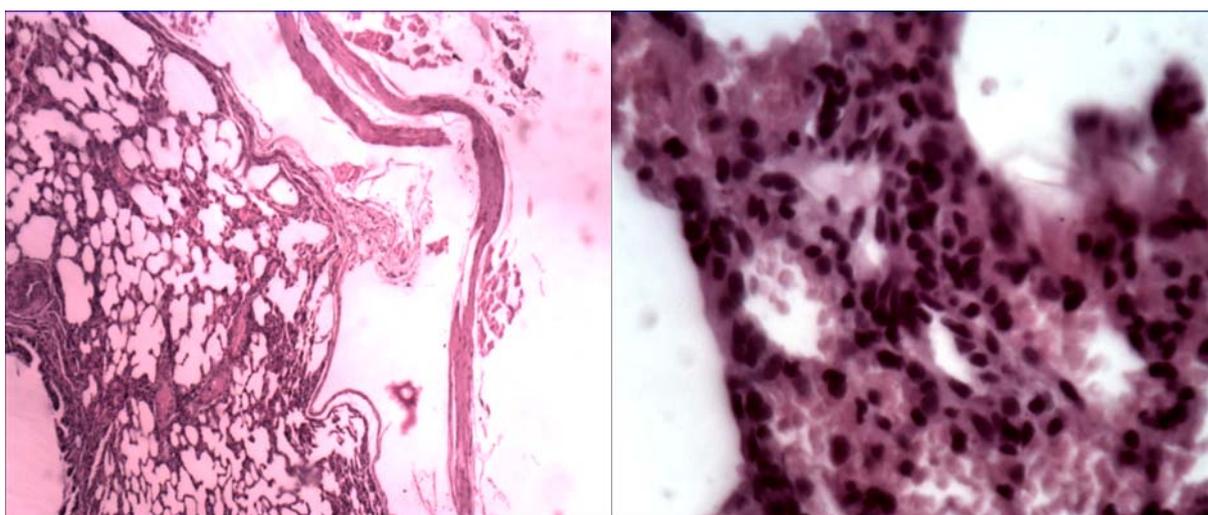


Рис. 3. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования 4% раствора натрия бикарбоната (Ув. $\times 10$).
Гематоксилин-эозин

Рис. 4. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования 4% раствора натрия бикарбоната: выраженное воспаление с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

При микроскопическом исследовании легочного органокомплекса животных после плевродеза 4% раствором натрия бикарбоната у 30 особей (60%) была обнаружена пневмония различной степени тяжести, послужившая причиной гибели 2 (смертность 4%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки крыс данной группы аналогична предыдущей, хотя с менее выраженным воспалительным компонентом и с более поздним формированием спаек: на 3 день – ткань лёгкого и мышечная ткань с легкими очаговыми фибринозными наложениями; на 5 день – кусочки легочной ткани, между мышечной и лёгочной тканью – рыхлая фибринозная спайка с началом организации, на 7-10 день – ткань легкого с нежными фибринозными спайками с началом организации, на 31 сутки – фрагменты лёгочной ткани с межлуночной пневмонией и с нежной фиброзной спайкой с явлениями организации (рис. 3, 4).

Микроскопическое исследование плевральной полости животных после плевродеза хлоргексидином выявило у 24 особей (48%) пневмонию различной степени тяжести, послужившую причиной гибели

2 (смертность 4%) особей. У всех погибших крыс был обнаружен выпот объемом 2-3 мл. Типичная микроскопическая картина легких и прилежащей грудной стенки крыс данной группы сходна с таковой при использовании 5-фторурацила, но имеет существенные отличия: на 3 день – легкое полнокровное с эмфизематозным расширением альвеол, с тонкой фибриновой спайкой с началом организации, на 5 день – ткань лёгких и средостения с тонкими фибриновыми спайками. На 7-10 день – ткань лёгкого и рыхлая фиброзная ткань средостения с тонкими одиночными фибриновыми спайками с лимфоидной инфильтрацией, на 31 сутки – ткань лёгких и средостения с единичной тонкой организованной фибриновой спайкой (рис. 5, 6).

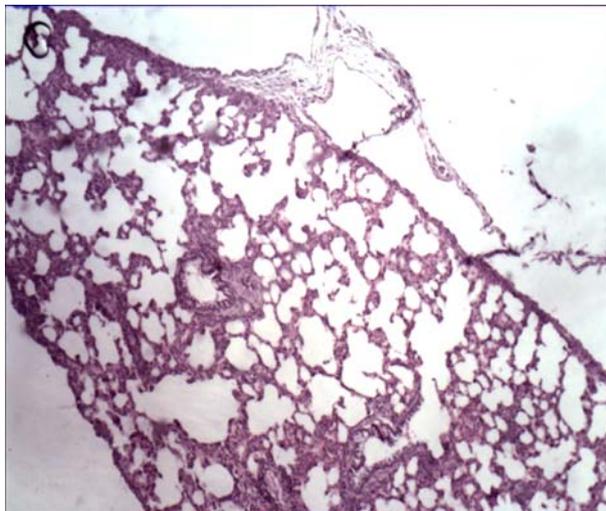


Рис. 5. Сочетание спаечного процесса и воспалительной инфильтрации в группах использования хлоргексидина (Ув. $\times 10$). Гематоксилин-эозин

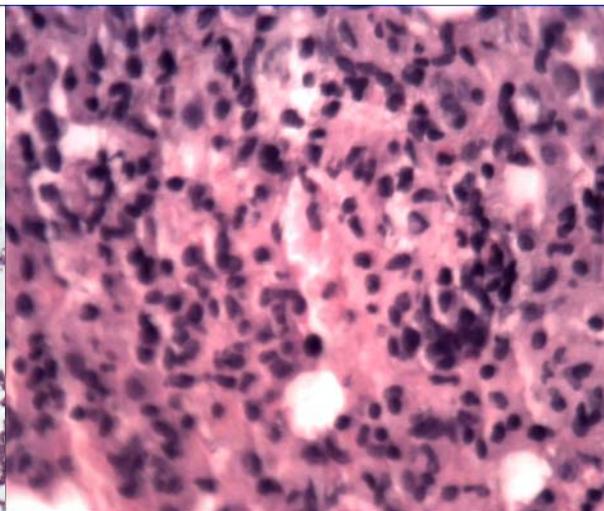


Рис. 6. Особенности клеточной инфильтрации в легочной строме в группах использования хлоргексидина: умеренная выраженность воспалительной реакции (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

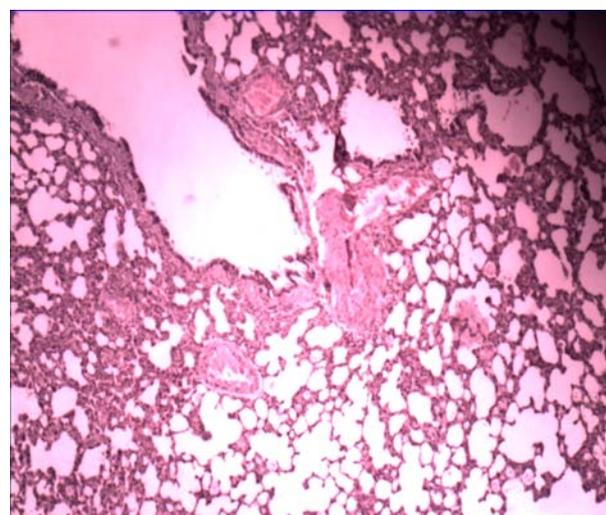


Рис. 7. Легочная ткань без признаков спаечного процесса в группе контроля (Ув. $\times 10$). Гематоксилин-эозин

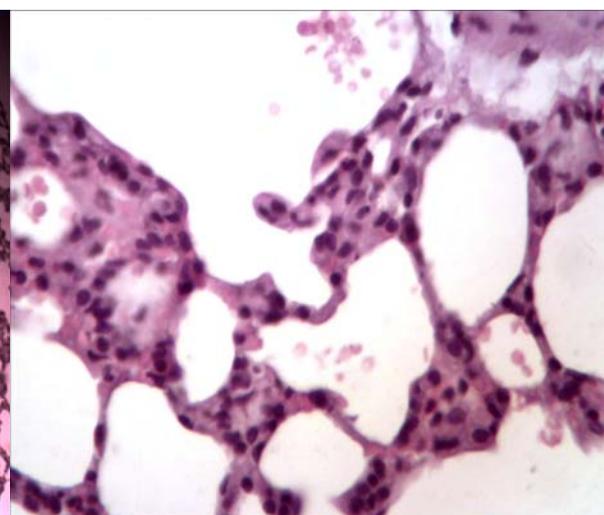


Рис. 8. Отсутствие клеточной инфильтрации в легочной строме в контрольной группе (Ув. $\times 40$). Гематоксилин-эозин

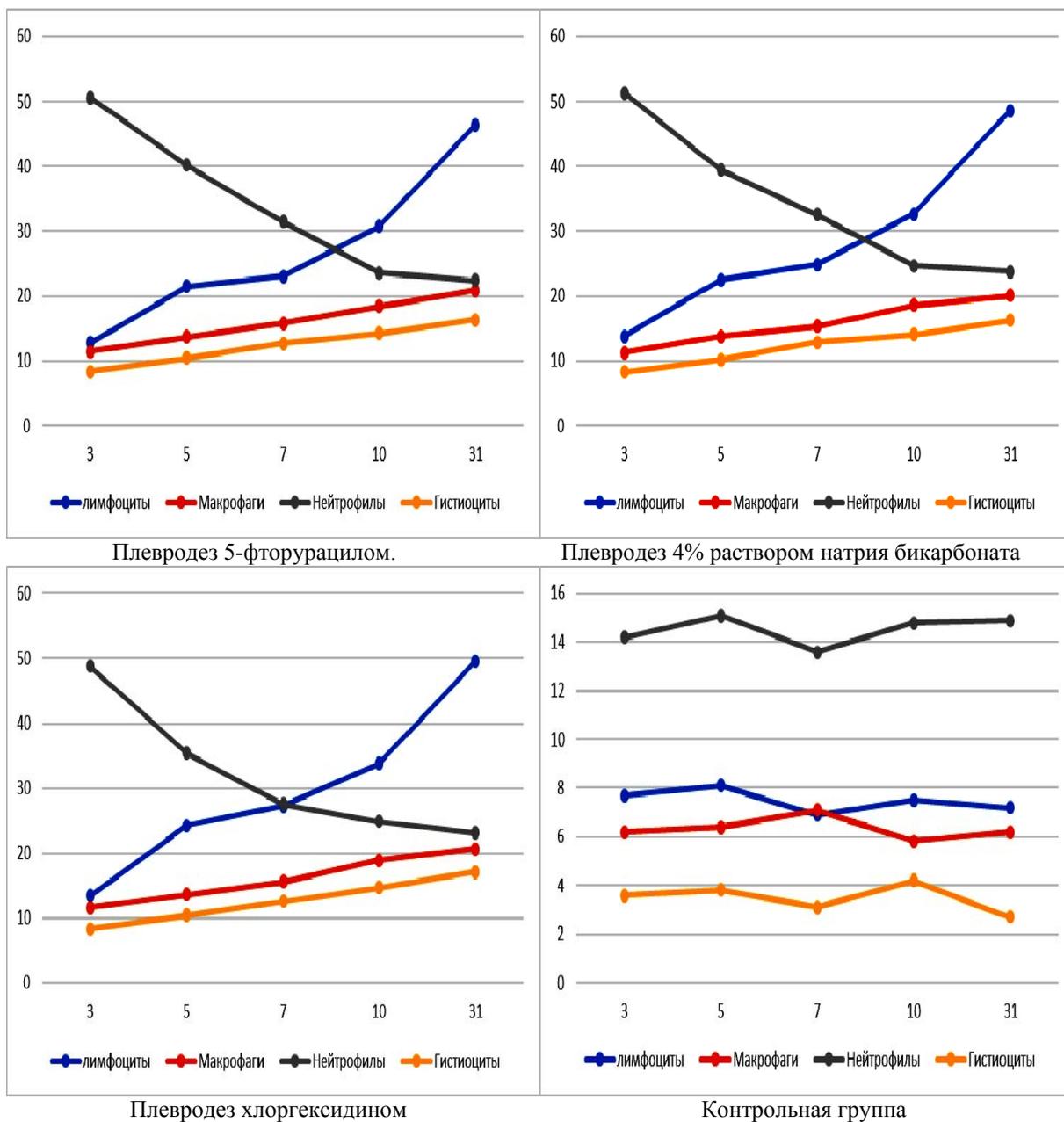


Рис. 9. Динамика численности изученных свободных клеточных элементов в легочной ткани

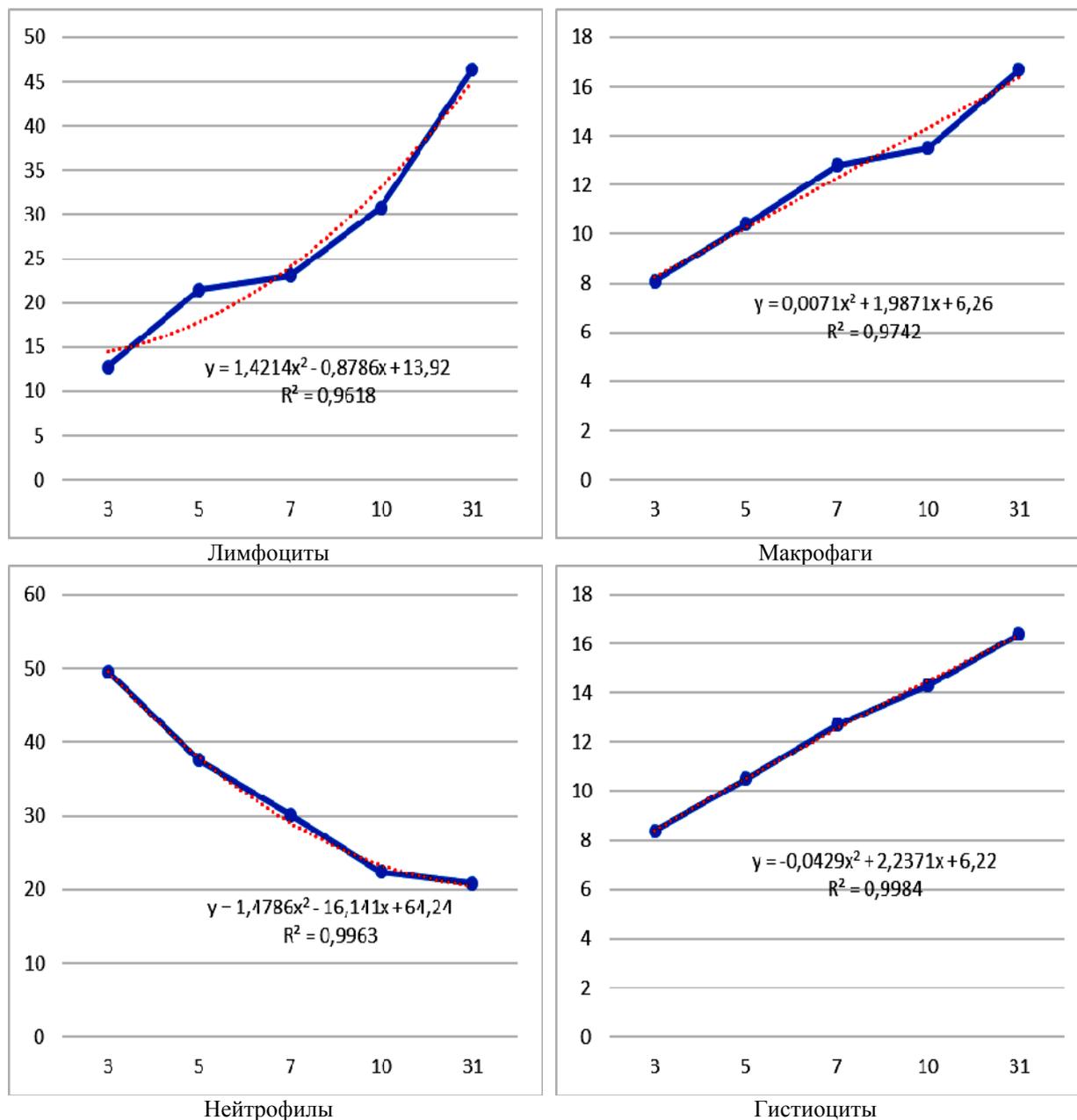


Рис. 10. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез 5-фторурацилом)

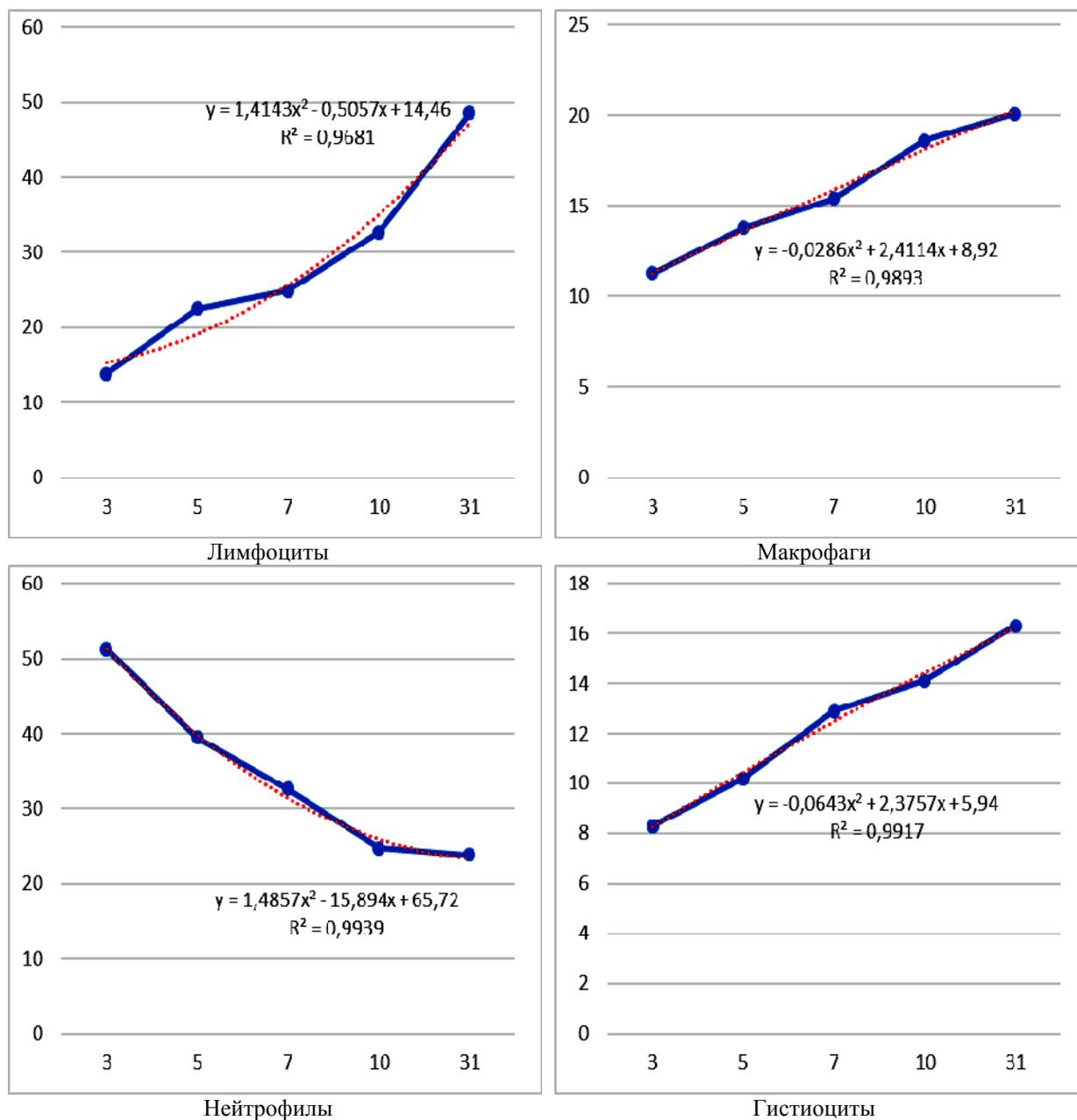


Рис. 11. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез бикарбонатом натрия)

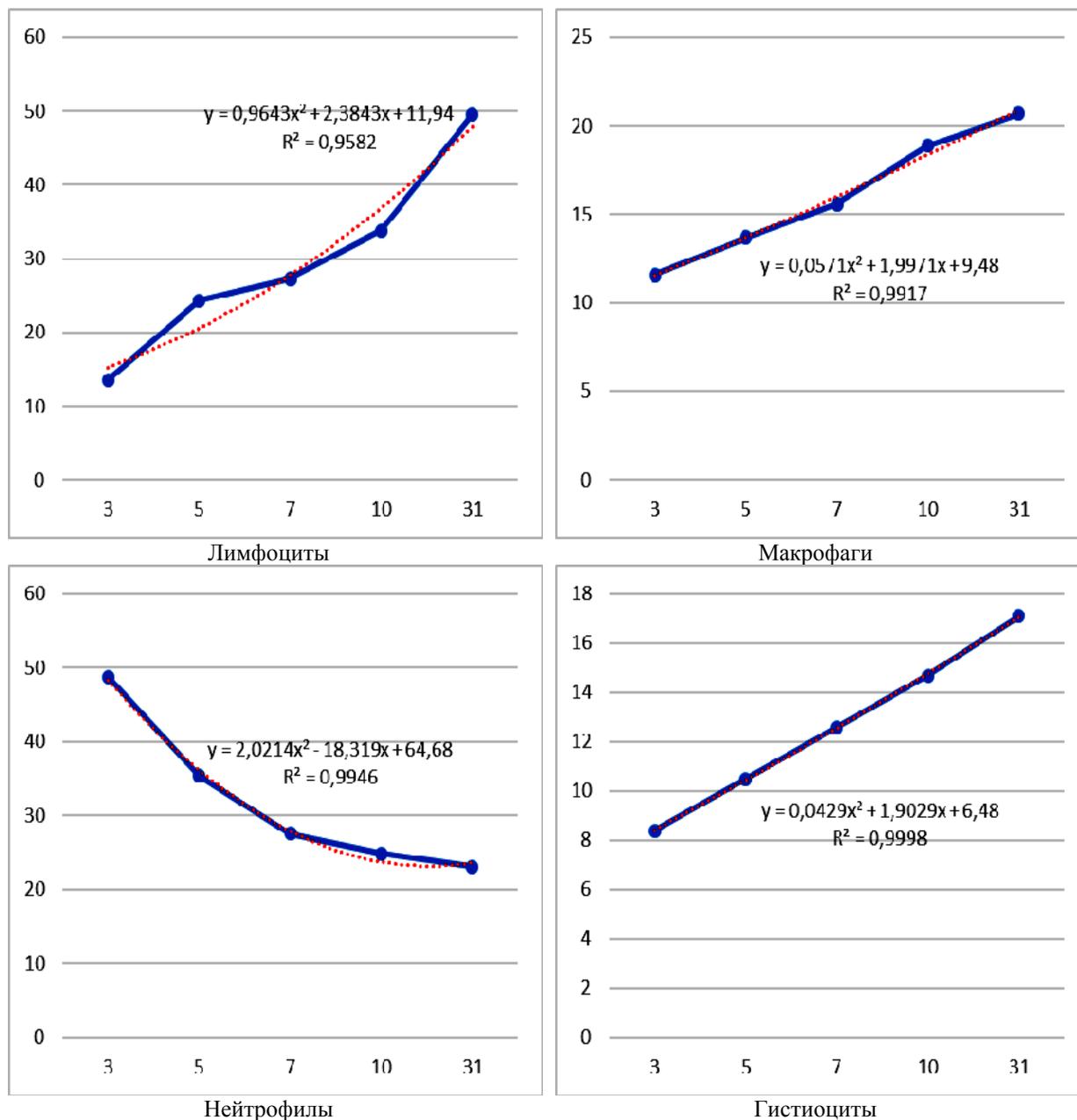


Рис. 12. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (плевродез хлоргексидином)

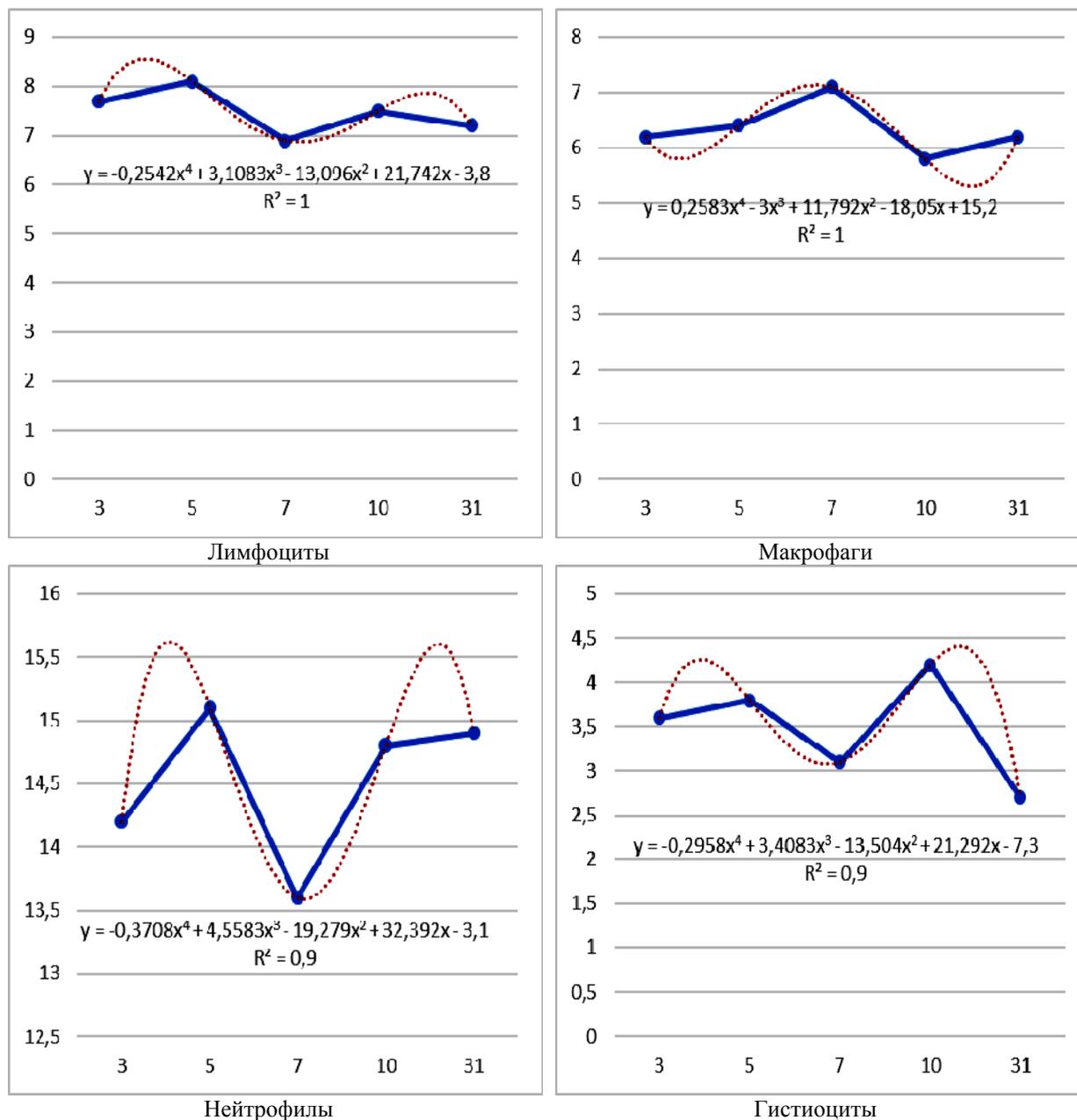


Рис. 13. Регрессионные модели динамики количества изученных свободных клеточных элементов в ткани легкого. (контрольная группа)

Выводы. Используемый для плевродеза 0,05% раствор хлоргексидина, способствует формированию морфологических изменений на поверхности плевры по типу рыхлого, колликвационного ожога с повышенным фибринообразованием.

При выборе между представленными в статье методами химического плевродеза оптимальным агентом для плевродеза является 0,05% раствор хлоргексидина, о чем свидетельствуют макроскопические изменения легких и стенки грудной клетки исследованных животных, а также результаты микроскопического анализа свободных клеточных популяций в легочной ткани, указывающие на меньшую выраженность и длительность процесса воспаления на фоне адекватного спайкообразования.

Разработаны регрессионные модели динамики клеточного состава свободных клеточных элементов в ткани легкого для каждого использованного химического агента, включая группу контроля. Данные модели позволяют с высокой долей вероятности предсказать морфологические изменения в легочной ткани в ходе плевродеза и использовать эти данные в прогностических целях.

Литература

1. Пландовский А.В. Рациональная хирургическая тактика лечения больных со спонтанным пневмотораксом с использованием видеоторакоскопических методик: автореферат дисс. к.м.н. Минск, 2013. 25 с.
2. Сигал Е.И., Жестков К.Г., Бурмистров М.В., Пикин О.В. Торакоскопическая хирургия/ Под ред. Федоров И.В. М., 2012. 325 с.
3. Филоненко Д.В. Плевродез опухолевых плевритов с использованием бинарных каталитических систем: автореферат дисс. к.м.н. М., 2013. 117 с.
4. Alar T., Ozcelik C. Single-incision thoracoscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment // *Surg Endosc.* 2013. № 27. P. 4333–4336.
5. Bobbio A., Dechartres A., Bouam S. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences // *Thorax.* 2015. №70. P. 653–658.
6. Cubuk S., Cufari M.E., eComment. The ways to increase the effectivity of pleurodesis. *Interactive CardioVasc // Thoracic Surgery.* 2016.
7. Hallifax R.J., Yousuf A., Jones H.E., Corcoran J.P., Psallidas I., Rahman N.M. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review // *Thorax.* 2015.
8. Hamada S., Okamoto N., Watanabe I., Tsukino M. Is pleurodesis with 50% glucose solution in patients with spontaneous pneumothorax safe? A case series // *Elsevier.* 2016.
9. Mineo T.C., Sellitri F., Tacconi F., Ambrogi V. Quality of life and outcomes after nonintubated versus intubated video thoracoscopic pleurodesis for malignant pleural effusion: Comparison by a case matched study // *J Palliat Med.* 2014. № 17. P. 761–768.
10. Yoon D.W., Cho J.H., Choi Y.S., Kim J., Kim H.K., Zo J.I., Shim Y.M. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion // *Thorac Cancer.* 2016.

References

1. Plandovskiy AV. Ratsional'naya khirurgicheskaya taktika lecheniya bol'nykh so spontannym pnevmotoraksom s ispol'zovaniem videotorakoskopicheskikh metodik [Rational surgical tactics of treatment of patients with spontaneous pneumothorax using videothoracoscopic techniques][dissertation]. Minsk (Minsk region); 2013. Russian.
2. Sigal EI, Zhestkov KG, Burmistrov MV, Pikin OV. Torakoskopicheskaya khirurgiya [Thoracoscopic surgery]. Pod red. Fedorov IV. Moscow; 2012. Russian.
3. Filonenko DV. Plevrodez opukholevykh plevritov s ispol'zovaniem binarnykh kataliticheskikh system [Pleurodesis of tumor pleuritis using binary catalytic systems] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2013. Russian.
4. Alar T, Ozcelik C. Single-incision thoracoscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment. *Surg Endosc.* 2013;27:4333-6.
5. Bobbio A, Dechartres A, Bouam S. Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences. *Thorax.* 2015;70:653-8.
6. Cubuk S, Cufari ME, eComment. The ways to increase the effectivity of pleurodesis. *Interactive CardioVasc. Thoracic Surgery.* 2016.
7. Hallifax RJ, Yousuf A, Jones HE, Corcoran JP, Psallidas I, Rahman NM. Effectiveness of chemical pleurodesis in spontaneous pneumothorax recurrence prevention: a systematic review. *Thorax.* 2015.
8. Hamada S, Okamoto N, Watanabe I, Tsukino M. Is pleurodesis with 50% glucose solution in patients with spontaneous pneumothorax safe? A case series. *Elsevier.* 2016.
9. Mineo TC, Sellitri F, Tacconi F, Ambrogi V. Quality of life and outcomes after nonintubated versus intubated video thoracoscopic pleurodesis for malignant pleural effusion: Comparison by a case matched study. *J Palliat Med.* 2014;17:761-8.
10. Yoon DW, Cho JH, Choi YS, Kim J, Kim HK, Zo JI, Shim YM. Predictors of survival in patients who underwent video-assisted thoracic surgery talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Thorac Cancer.* 2016.

Библиографическая ссылка:

Изюмов М.С., Бульнин В.В., Бобровских А.М. Сравнительная морфологическая оценка эффективности плевродеза растворами натрия бикарбоната, хлоргексидина и 5-фторурацила // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-7.pdf> (дата обращения: 20.07.2017). DOI: 10.12737/article_5975a3b3e945d2.33593698

УДК:61

**ВОЗМОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ
РЕГИОНАРНЫМИ БЛОКАДАМИ ОПЕРАЦИЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ
(краткое сообщение)**

В.Г. КОРНИЕНКО*, **С.С. КИРЕЕВ****, **В.Н. ЧУРСИНА****

**Городская больница № 11, Чаплыгина, 13Б, Тула, 300016, Россия*

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

Аннотация. Проблема регионарной анестезии стала приоритетной при операциях в травматологии. К сожалению, не во всех клиниках есть возможность неинвазивного контроля за техникой исполнения регионарных блокад периферических нервов. Мы предлагаем наш опыт периферической регионарной блокады по клиническим и анатомическим ориентирам при операциях на конечностях. Операции проведены 565 пациентов в возрасте от 15 до 88 лет, которым проводились операции остеосинтеза в различных модификациях, из них на верхней конечности – 125, на нижней конечности – 440. Продолжительность операции в среднем составляла 1 час, время анестезии – 2 ч. Эффективность обезболивания оценивалась по визуально-аналоговой шкале. Операции, не связанные с остеосинтезом (удаление металлоконструкций), не относятся к разряду травматичных. Обезболивание при этих операциях производилась спинномозговая анестезия, всего – 105 анестезий, из них моностеральных – 26, билатеральных – 79. Удалось достичь высокой степени пролонгированного обезболивания оперативного вмешательства по данным объективной оценки и отзывов пациентов. На всех этапах анестезии отмечены стабильные показатели среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, насыщения крови кислородом, Зарегистрированы – умеренные гиперкапния (43-45 мм.рт.ст.) и гипоксемия (32-55 мм.рт.ст.) в венозной крови, у пациентов старше 60 лет. Стабильные показатели АД, нормальный уровень лактата и глюкозы свидетельствовали о достаточной степени анестезиологической защиты.

Ключевые слова: блокада периферических нервов, оценка эффективности обезболивания.

**POSSIBILITIES OF ENSURING OPERATIONS IN TRAUMATOLOGY BY THE PERIPHERAL
REGIONAL BLOCKADES (brief report)**

V.G. KORNIENKO*, **S.S. KIREEV****, **V.N. TCHURSINA****

**City Hospital № 11, Tchaplugin str., 13B, Tula, 300016, Russia*

***Tula state university, Medical institute, Boldin str., 128, Tula, 300028, Russia*

Abstract. The problem of regional anesthesia has become a priority in operations in traumatology. Unfortunately, not all hospitals have the possibility of non-invasive monitoring of the technique of regional blockades of peripheral nerves. We offer our experience of peripheral regional blockade in limb operations on clinical and anatomical parameters. The operations were performed in 565 patients aged 15 to 88 years who underwent osteosynthesis operations in various modifications, including 125 on the upper limb, 440 on the lower limb. The duration of the operation averaged 1 hour, the anesthesia time was 2 hours. Efficacy of anesthesia was evaluated on a visual analogue scale. The category of traumatic operations doesn't include operations unrelated to osteosynthesis (removal of metal structures). Spinal anesthesia was used in these operations, total - 105 anesthesia, of which monolateral - 26, bilateral - 79. The authors were able to achieve a high degree of prolonged analgesia of surgical intervention according to objective assessment and patient testimonials. At all stages of anesthesia, stable indices of mean arterial pressure, heart rate, oxygen saturation were revealed. The authors registered a moderate hypercapnia (43-45 mm Hg) and a hypoxemia (32-55 mm Hg) in venous blood in patients older than 60 years. The stable indices of blood pressure, normal level of lactate and glucose testified to a sufficient degree of anesthetic protection.

Key words: blockade of peripheral nerves, evaluation of the effectiveness of anesthesia.

Введение. Регионарная анестезия с полной блокадой афферентной ноцицептивной импульсации в том или ином варианте является наиболее эффективным компонентом интраоперационной защиты. Ни один из известных методов ингаляционного и внутривенного наркоза в принципе не способен полноценно блокировать прохождение ноцицептивных импульсов ни на спинальном, ни даже на супраспинальном уровне, и не предотвращает развитие ответной реакции на хирургический стресс. Общая анестезия, уст-

раная перцепцию боли, не обеспечивает блокаду прохождения ноцицептивных импульсов даже на супрасегментарном уровне, не говоря уже о спинальном уровне [3].

Причины антиноцицептивной несостоятельности общей анестезии обусловлены тем, что общая доза опиоидных анальгетиков, введенных в системный кровоток, не обеспечивает достаточной блокады опиатных рецепторов задних рогов спинного мозга. Слабо анестезированный спинной мозг во время операции подвергается мощной бомбардировке повреждающими стимулами, что вызывает пластические изменения ЦНС [1, 5, 6, 9].

В качестве основной причины послеоперационных осложнений рассматривается хирургический стресс-ответ – комплекс изменений нейроэндокринного, метаболического и воспалительного характера, развивающийся в результате хирургической травмы [2, 3, 8, 9]. Реакции рефлекторной дуги, приводящие к выбросу адреналовых гормонов, способны предотвратить только регионарные блокады местными анестетиками [3, 4, 7].

Регионарные блокады подразделяются на периферические или нейроаксиальные.

Нейроаксиальные блокады (НАБ), по данным литературы, имеют большее количество тяжёлых осложнений по сравнению с периферическими регионарными блоками. Из 707425 центральных блокад количественно случаев инфаркта спинного мозга, гематом позвоночного канала, менингита, повреждений спинного мозга составило 52. Группа эпидуральных анестезий дала половину осложнений. Риски, связанные с центральными нейроаксиальными блоками можно минимизировать, заменяя их периферическими блоками [10, 11].

Основной недостаток метода периферической регионарной анестезии в его сложности. Бесконечное количество схем и проекций нервов, нужное для выполнения анестезии, трудно запомнить даже людям хорошо знакомым с анатомией. Методика имеет недостатки: определённые неудобства для пациента, трудоёмкость проведения блокад, реализация требует времени, блокада может оказаться частичной, существует риск осложнений.

Для врача требуется получение знаний и освоения новых навыков. В большинстве работ описано применение *периферических регионарных блокад* (ПРБ) с использованием УЗ-навигации и *электронейростимуляции* (ЭНС). Это оборудование позволяет производить ПРБ без вербального контакта, под наркозом, ускоряет процесс проведения блокады. Кроме того, УЗ-навигация позволяет сократить объём вводимого дорогостоящего анестетика [6, 7, 11].

К сожалению не все лечебные учреждения имеют УЗ-аппараты и ЭНС, а в анестезии ПРБ нуждаются все пациенты, оперируемые в травматологических отделениях.

Цель исследования – определить возможности обеспечения периферическими регионарными блоками адекватности обезболивания при операциях в отделении травматологии без применения электронейростимуляции и ультразвуковой навигации.

Материалы и методы исследования. В основной группе – 565 пациентов в возрасте от 15 до 88 лет, которым проводились операции остеосинтеза в различных модификациях, из них на верхней конечности – 125, на нижней конечности – 440.

ГУЗ ГБ №11 г. Тулы имеет травматологическое отделение, в котором в год производится 600 операций при отсутствии УЗ-аппарата и ЭНС.

Все операции остеосинтеза относятся к категории травматичных, поэтому 100% пациентов были обеспечены регионарными анестезиями. Соответственно, ПРБ верхней конечности было 158, а нижней – 510. *Эндотрахеальный наркоз* (ЭТН) и *тотальная внутривенная анестезия* (ТВА), как самостоятельные методы обезболивания, не применялись.

Операции не связанные с остеосинтезом (удаление металлоконструкций) не относятся к разряду травматичных. Обезболивание при этих операциях производилось при *спинномозговой анестезии* (СА). Всего было проведено 105 СА, из них монолатеральных – 26, билатеральных – 79. Премедикация проводилась всем пациентам за 2 часа до операции. В качестве премедикации использовали в/м кеторолак 3% – 2,0 (60 мг), трамадол 5% – 2,0 (100 мг) и дроперидол 0,25% – 3,0 (7,5 мг).

ПРБ производились в специально оборудованной предоперационной. Там же до начала блокады обеспечивался периферический венозный доступ. СА проводились в условиях операционной. Продолжительность операции в среднем составляла 1 час, время анестезии – 2 ч.

Послеоперационное обезболивание проводили двухсуточным курсом *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) и неопиоидными анальгетиками. В день операции в/м в 15-00 и 22-00 вводился диклофенак – 3,0 (7,5 мг) и трамадол 5% – 2,0 (100 мг). На 2-е сутки в/м на 10-00 и 22-00: диклофенак – 3,0 (7,5 мг).

Эффективность обезболивания оценивалась по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ).

В контрольную группу вошли пациенты, которым проводили обезболивание анестезиологи, не владеющие ПРБ. Всего пациентов в контрольной группе – 115. Оперативных вмешательств в этой группе пациентов на верхней конечности было 41, из них 36 были обеспечены ЭТН и 5 – ТВА. Анестезия остеосинтеза на нижних конечностях проводилась СА, всего было 74 таких операций.

Результаты и их обсуждение. При отсутствии ЭНС и УЗ-навигации удалось 100% пациентов обеспечить ПРБ. С учетом более высокой стоимости и сложность технического обеспечения эндотрахеального и внутривенного наркоза как метода анестезии при травматичных операциях в отделении травматологии нашей клиники с июля 2015 г. не применяются, поэтому использовали преимущественно ПРБ.

Монолатеральная СА требует экспозиции 20 минут, что замедляет работу в операционной. После поворота пациента на спину развивается эффект билатеральной СА, симптомы десимпатизации и дискомфорт пациента при монолатеральной анестезии снижаются незначительно. Длительность спинальной анестезии Маркаин Спинал Хэви не превышает 3х часов, что недостаточно для послеоперационной анальгезии. Для длительного послеоперационного обезболивания операций на тазобедренном суставе, бедре и колене устанавливались илеофасциальные катетеры. Потребности в эпидуральной анестезии в соответствии с этим отпали.

ПРБ может быть болезненной и дискомфортной и требует полноценной премедикации. Для этого анестезиолог выполняет дополнительную логистическую работу, цель которой – обеспечить своевременность премедикации за 1 час до начала блокады, т.е. за 2 часа до операции.

При выполнении ПРБ без применения УЗ-навигации и ЭНС уровень парестезии определяется через вербальный контакт, следовательно, отсутствие вербального контакта является абсолютным противопоказанием для проведения ПРБ в таких случаях. После применяемой нами адекватной премедикации пациенты были доступны полноценному вербальному контакту.

Для определения необходимого нервного ствола требовалось время от 1 до 15 минут. Полноценная анестезия развивалась через 40–50 минут. Пациенты подавались в предоперационную за 1 час до операции. Во время операции осуществлялся контроль за состоянием пациента, дополнительная седация при недостаточности седации от премедикации.

При подготовке пациента в предоперационной все время работы операционного стола используется травматологами. Лидокаин с адреналином имеет продолжительность блокады, сопоставимую с нарпином, кроме того, блокады *лидокаином* имеют дополнительный позитивный эффект седации и высокий судорожный порог. От использования *нарпина* мы отказались, поскольку он не дает значимого удлинения блокады, имеет низкий судорожный порог и не обладает свойствами седации, а также имеет высокую цену.

Все пациенты по ВАШ находились в пределах 2-3 баллов, а после АКС ВАШ не превышала 2 баллов. На всех этапах анестезии отмечены стабильные показатели среднего артериального давления, частоты сердечных сокращения, насыщение крови кислородом, Зарегистрированы умеренные гиперкапния (43-45 мм.рт.ст.) и гипоксемия (32-55 мм.рт.ст.) в венозной крови, у пациентов старше 60 лет. Стабильные показатели АД, нормальный уровень лактата и глюкозы свидетельствовали о достаточной степени анестезиологической защиты.

В контрольной группе взрослых пациентов послеоперационное обезболивание двукратным внутримышечным введением трамадола и диклофенака оказалось недостаточным. Этой группе пациентов потребовалось дополнительное введение трамадола или промедола.

Выводы. В условиях травматологического отделения городской больницы при отсутствии УЗ-аппарата и ЭНС вполне возможно успешное обеспечение оперативных вмешательств периферическими регионарными блокадами.

Литература

1. Александрова О.В., Девайкин Е.В. Гемодинамика и вегетативный статус при проводниковой анестезии у детей // Уральский медицинский журнал. 2014. №1. С. 65–68
2. Киреев С.С. Боль и стресс у новорожденных (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4. С. 328–342.
3. Киреев С.С., Филимонова Т.А. Значение исследований кортизол в оценке адекватности анестезии // Вестник новых медицинских технологий. 2001. Т. 8, №4. С. 54–55
4. Гильдасио С. Де Оливейра, Дипти Агаруал, Онорио Т. Бензон. Периоперационное введение однократной дозы кеторолака предупреждает развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде: метаанализ рандомизированных клинических испытаний // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2012 Т.6, №2. С. 16–31.
5. Голуб И.Е., Сорокина Л.В. Хирургический стресс и обезболивание. Иркутск: ИГМУ, 2005. 201 с.
6. Горобец Е.С., Груздев В.Е., Зотов А.В., Типисев Д.А., Шин А.Р. Мультиmodalная комбинированная анестезия при травматичных операциях // Общая реаниматология. 2009. Т. 5, № 3. С. 45–50.
7. Ледяйкин В.И., Пятаев Н.А. Нейроаксиальные методы обезболивания в педиатрии: стресс-протективная эффективность и неврологическая безопасность // Медицинский альманах. 2011. №1 (14). С. 156–159

8. Любошевский П.А., Овечкин А.М. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. Т. 8, №4. С. 5–12
9. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. Т. 2, №2. С. 49–62.
10. Рафмел Джеймс П. Регионарная анестезия. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 125–132.
11. Bollini C.A., Barclay F., Butler S. Bloqueo combinado de los nervios ciatico y femoral para la analgesia postoperatoria en el reemplazo total de rodilla // Rev Arg De Anestesia. 2004. № 62. P. 249–258.

References

1. Aleksandrova OV, Devaykin EV. Gemodinamika i vegetativnyy status pri provodnikovoy anestezii u detey [Vegetative status with conduction anesthesia in children]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2014;1:65-8. Russian.
2. Kireev SS. Bol' i stress u novorozhdennykh (obzor literatury) [Pain and stress in newborns (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(4):328-42. Russian.
3. Kireev SS, Filimonova TA. Znachenie issledovaniy kortizol v otsenke adekvatnosti anestezii [The importance of cortisol research in assessing the adequacy of anesthesia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2001;8(4):54-5. Russian.
4. Gil'dasio S. De Oliveyra, Dipti Agarual, Onorio T. Benzon. Perioperatsionnoe vvedenie odnokratnoy dozy ketorolaka preduprezhdaet razvitie bolevoogo sindroma v posleoperatsionnom periode: metaanalizrandomizirovannykh klinicheskikh ispytaniy [Perioperative administration of a single dose of ketorolac prevents the development of pain syndrome]. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2012;6(2):16-31. Russian.
5. Golub IE, Sorokina LV. Khirurgicheskiy stress i obezbolivanie [Surgical stress and anesthesia]. Irkutsk: IGMU; 2005. Russian.
6. Gorobets ES, Gruzdev VE, Zotov AV, Tipisev DA, Shin AR. Mul'timodal'naya kombinirovannaya anesteziya pri travmatichnykh operatsiyakh [Multimodal combined anesthesia in traumatic operations]. Obshchaya reanimatologiya. 2009;5(3):45-50. Russian.
7. Ledyaykin VI, Pyataev NA. Neyroaksial'nye metody obezbolivaniya v pediatrii: stress-protektivnaya effektivnost' i nevrologicheskaya bezopasnost' [Neuroaxial methods of anesthesia in pediatrics: stress-protective effectiveness and neurological safety]. Meditsinskiy al'manakh. 2011;1 (14):156-9. Russian.
8. Lyuboshevskiy PA, Ovechkin AM. Vozmozhnosti otsenki i korrektsii khirurgicheskogo stress-otveta pri operatsiyakh vysokoy travmatichnosti [The possibilities of assessing and correcting the surgical stress response in high traumatic operations]. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2014;8(4):5-12. Russian.
9. Ovechkin AM. Khirurgicheskiy stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii [Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods]. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2008;2(2):49-62. Russian.
10. Rafmel Dzheyms P. Regionarnaya anesteziya [Regional anesthesia]. Moscow: MEDpress-inform; 2007. Russian.
11. Bollini CA, Barclay F, Butler S. Bloqueo combinado de los nervios ciatico y femoral para la analgesia postoperatoria en el reemplazo total de rodilla. Rev Arg De Anestesia. 2004;62:249-58.

Библиографическая ссылка:

Корниенко В.Г., Киреев С.С., Чурсина В.Н. Возможности обеспечения периферическими регионарными блокадами операций в травматологии (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-8. URL: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-8.pdf> (дата обращения: 20.07.2017).

УДК:61

**АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПРОЯВЛЕНИЯ
ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ РЕПАРАТИВНОЙ ГРАНУЛЕМЫ
В ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
(клинический случай)**

Е.С. ПОРУБОВА, А.С. ЧИГИРЕНКО, М.Д. АБДУЛЛАЕВ, Д.А. ХАРЛАМОВ

*ФГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460000, Россия, тел. (3532) 77-61-03, факс (3532) 77-24-59,
E-mail: orgma@esoo.ru*

**ANALYSIS OF THE CLINICAL CASE OF HEREDITARY MANIFESTATION OF BENIGN TUMORS
IN THE MAXILLOFACIAL AREA (clinical case)**

E.S. PORUBOVA, A.S. CHIGIRENKO, M.D. ABDULLAEV, D.A. KHARLAMOV

*Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Sovetskaya Str., 6, Orenburg, 460000, Russia, phone: (3532) 77-61-03, fax (3532) 77-24-59,
E-mail: orgma@esoo.ru*

Abstract. The article presents a clinical case of a hereditary manifestation of giant cell repair granuloma in patient D., 14 years old. This patient, born on 04.12.2003, was on a routine examination with a dentist in May 2011. Evaluation of the radiologic pattern by means of the OPTG revealed foci of destruction in the angular region of the lower jaw from two sides. To clarify the diagnosis, the patient was referred to a computer tomography of the lower jaw. Medical conclusion: R-pattern of bilateral follicular cyst angle and mandibular branch. On the basis of the Regional Children's Clinical Hospital "Regional Children's Clinical Hospital" in the city of Orenburg, the department of maxillofacial surgery the patient D. was treated from June 20, 2011 to June 30, 2011. In June 21, 2011 the operation was carried out: an expanded biopsy of the neoplasm in the lower jaw region on the left. Histology: Partially epithelialized fibrous tissue with bony beams, which corresponded to the histological picture of the follicular cyst. Clinical diagnosis: 38 follicular cyst of the lower jaw to the left, a neoplasm of the lower jaw in the right angle region. The patient was discharged in a satisfactory condition. The repeated hospitalizations were carried out with the purpose of biopsy of the neoplasm of the lower jaw to the right between in November 24, 2011 and in November 30, 2011. Clinical diagnosis: an osteoblastoclastoma of the mandible on the right.

Key words: clinical case, heredity, neoplasm, lower jaw, biopsy, benign tumor, giant cell granuloma.

Приведен клинический случай наследственного проявления гигантоклеточной репаративной гранулемы у пациента Д., 14 лет, описана диагностика и лечение данной патологии. Заболевание явилось наследственным проявлением и было диагностировано у младшей сестры больного. В литературе крайне ограничены данные о причине возникновения и связи с генетической предрасположенностью. В связи с этим разбор случая из практики представляется актуальным.

Введение. Центральная гигантоклеточная репаративная гранулема - это остеогенное опухолеподобное образование с локализацией в области костной ткани альвеолярного отростка преимущественно нижней челюсти на уровне премоляров в виде деструкции кости округлой формы с четкими контурами. Центральная гигантоклеточная репаративная гранулема имеет местнодеструктивный тип роста и может давать рецидивы после удаления.

Гигантоклеточная гранулема – доброкачественное поражение костной ткани, встречающееся менее чем в 7% случаев доброкачественных поражений челюстей, что представляет собой определенные трудности в диагностике, о чем свидетельствует высокий процент диагностических ошибок. Это также связано с многообразием их клинических проявлений, сходных с таковыми других доброкачественных и злокачественных опухолей, а также опухолеподобных и воспалительных процессов челюстных костей. Гигантоклеточная гранулема челюсти чаще поражает детей, чаще девочек (65% случаев), чем мальчиков.

Макроскопически опухолеподобное образование представляет собой отграниченный плотноватый узел, растущий внутрикостно, на разрезе красного или бурого цвета с белыми участками и мелкими и крупными кистами.

В диагностике гигантоклеточной репаративной гранулемы большое значение придают рентгенологическому исследованию. Рентгенологически она характеризуется наличием краевого очага деструк-

ции округлой или овальной формы. Очаг деструкции чаще бесструктурный, в некоторых случаях определяется нежный ячеистый рисунок. Контуры патологического очага четкие, иногда по нижнему контуру определяется смазанность границы, отмечается лизис корней зубов и замыкательной пластинки фолликула зачатка постоянного зуба, граничащих с опухолью. Рентгеновское исследование позволяет определить характер изменений костных поверхностей, а иногда и структуру новообразования. МРТ и КТ предназначено для исследования глубины поражения, для выявления состава опухоли применяется биопсия. Гистологически центральная гигантоклеточная репаративная гранулема представлена остеолитической фиброзной тканью с остеокластоподобными клетками, кровоизлияниями, гемосидерином и реактивным формированием остеоида. Остеокласты образуют скопления из многоядерных клеток вокруг сосудов.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный — после лечения обычно наступает полное выздоровление. Однако, учитывая структурные особенности опухоли, её способность рецидивировать даже при типичном строении, в каждом конкретном случае при определении прогноза следует соблюдать осторожность.

Цель исследования. Проанализировать клинический случай наследственного проявления новообразований в челюстно-лицевой области, описать лечение и реабилитацию пациентов с данной патологией.

Случай 1. Пациент Д., 04.12.2003 г.р., в мае 2011 года находился на плановом осмотре у стоматолога. При оценке рентгенологической картины на *ортопантомограмме* (ОПТГ) были выявлены очаги деструкции в области углов нижней челюсти с двух сторон. Ребенок был направлен к челюстно-лицевому хирургу в ГБУЗ «Областная детская клиническая больница» (г. Оренбург).

На осмотре: Жалоб нет.

Локальный статус: Форма лица не изменена, открывание рта в полном объеме. Слизистая полости рта без патологии. Прикус ортогнатический, отмечается скученность зубов на нижней челюсти. Определяется незначительная деформация наружных кортикальных пластинок в области углов нижней челюсти с двух сторон. Болезненности при пальпации нет. Симптом Рунге-Дюпюитрена отрицательный.

Для уточнения диагноза пациент был направлен на *компьютерную томографию* (КТ) нижней челюсти.

На КТ нижней челюсти от 30.05.11г в проекции зачатков зубов 37 и 47 наблюдается полостные образования с распространением на угол и ветвь нижней челюсти, справа около 18.1-32.2-13.1мм, слева до 18.4-31.6-13.0 мм, с четкими полициклическими контурами, содержащие коронку зуба и фрагменты молочных зубов. Наружные и внутренние кортикальные пластинки резко истончены, верхние местами не прослеживаются. Заключение: R-картина двусторонней фолликулярной кисты угла и ветви нижней челюсти (рис. 1).

Было принято решение о необходимости оперативного лечения.

На базе ГБУЗ ОДКБ города Оренбурга, в отделении челюстно-лицевой хирургии было проведено лечение с 20.06.11 по 30.06.11 г. 21.06.11 г., осуществлена операция – расширенная биопсия новообразования в области нижней челюсти слева. Гистологически – частично эпителизированная фиброзная ткань с костными балками, что соответствовало гистологической картине фолликулярной кисты.

Клинический диагноз: 38 фолликулярная киста нижней челюсти слева, новообразование нижней челюсти в области угла справа. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Повторная госпитализация была проведена в период с 24.10.11 по 30.10.11 с целью биопсии новообразования нижней челюсти справа.

Проведено лечение: 27.10.11 г. – операция расширенная биопсия новообразования в области нижней челюсти справа. Гистология – гигантоклеточная опухоль.

Клинический заключительный диагноз: Остеобластокластома нижней челюсти справа.

Послеоперационный период во время обеих госпитализаций протекал без осложнений, заживление ран – первичным натяжением. Дальнейшее наблюдение показало, что в течение 1 года после оперативных вмешательств произошла полная регенерация костной ткани в области имевшихся новообразований, в течение 5 лет рецидива нет (рис. 2).

Случай 2. В ноябре 2016г, пациентка А., являющаяся родной младшей сестрой пациента Д., обратилась к стоматологу. При проведении ОПТГ (рис.3) выявлены очаги деструкции в области углов нижней челюсти с двух сторон, аналогичные имевшимся у пациента Д.

Ребенок направлен в ГБУЗ «ОДКБ» к челюстно-лицевому хирургу, где поставлен предварительный диагноз: Новообразование нижней челюсти с двух сторон, и принято решение о необходимости оперативного лечения.

Пациентка находилась на госпитализации в период с 13.02.2017 г. по 25.02.2017 г.

На осмотре: Жалоб нет.

Локальный статус: Форма лица не изменена, открывание рта в полном объеме. Слизистая полости рта без патологии. Глотание свободное. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. В полости рта:

определяется деформация наружной кортикальной пластинки в области ушла и ветви нижней челюсти слева и справа. Болезненности при пальпации нет. Симптом Рунге-Дюпюитрена положительный слева.

Проведена КТ нижней челюсти.

На КТ нижней челюсти от 14.02.2017 г. в проекции зачатков зубов 3.7 и 4.7 наблюдаются полостные образования с распространением на угол и ветвь нижней челюсти, справа около 20,8×24,8×20,2 мм, слева до 27,5×42,8×22,7 мм с четкими полициклическими, за счет лакунарных углублений, контурами. Слева в полости образования прослеживаются тонкие перегородки, образование имеет ячеистую структуру. На этом уровне нижнечелюстной канал с обеих сторон отклонен книзу, стенки его на уровне образований четко не прослеживаются. Наружные и внутренние кортикальные пластинки резко истончены, частично разрушены, верхние местами не прослеживаются (рис. 4).

Заключение: R- картина двустороннего полостного образования угла и ветви нижней челюсти (амелобластома?).

16.02.2017 г. – проведена операция расширенной биопсии новообразования нижней челюсти слева. Послеоперационный период без осложнений. Заживление раны первичным натяжением.

Гистология: фиброзная дисплазия.

Клинический диагноз: Фиброзная дисплазия.

25.02.2017 г. пациентка А. выписана в удовлетворительном состоянии.



Рис 1. КТ от 30.05.2011 пациента Д.



Рис 2. 13.09.16 рентгенологическая картина пациента Д. после 5 лет наблюдения



Рис 3. 31.10.16 рентгенологическая картина пациентки А.

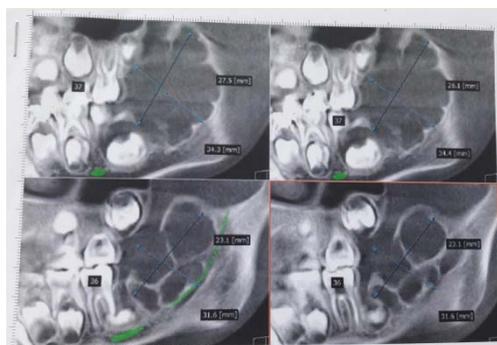


Рис 4. КТ от 14.02.17 пациентки А.



Рис. 5. ОПТГ за 23.01.17 мамы пациентов Д. и А.

Результаты и их обсуждение. Однако выявление у близких родственников опухолевых заболеваний со сходной клинко-рентгенологической картиной, но с различными результатами гистологического исследования вызвало сомнение в правильности поставленных диагнозов.

Гистологические препараты, полученные во время операции у пациентов Д. и А. направлены для пересмотра в патологоанатомическое отделение ФГБУ «ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» для верификации диагноза.

Получены следующие заключения от 23.03.2017: Микроскопическое описание препаратов пациентов Д. и А.; в доставленном материале определяются фрагменты губчатой кости с деструкцией костных балок за счет роста солидной опухоли. Неопластическая ткань состоит из полей коротких, не пересекающих друг друга пучков веретеновидных и овоидной формы клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра без признаков атипии. Так же в опухоли диффузно разбросаны гигантские многоядерные остеокласты. Митотическая активность низкая. Иммуногистохимическое исследование: выявлены фокальные позитивные реакции с антителами *CD1a*, *S 100*, *Beta-catenin*, *SATB2*, *CDK4*, *MDM2*, *Cd34*, *EMA*, *MDM2*. Пролиферативная активность по уровню экспрессии *Ki 67* не менее 10%. Заключение: Гигантоклеточная репаративная гранулема.

Заключение. Таким образом, при анализе данных клинических случаев был выявлен генетически обусловленный характер заболеваемости гигантоклеточной репаративной гранулемой, что позволяет говорить о наследственности, как о возможном этиологическом факторе возникновения данной патологии. Кроме того, данные случаи являются свидетельством сложности постановки подобного диагноза, поскольку клинко-рентгенологическая и даже гистологическая картина может быть сходна с различными опухолями и опухолеподобными заболеваниями костей лица. В связи с этим, в сомнительных случаях, для верификации диагноза показано расширенное гистологическое исследование, включающее использование методов иммуногистохимии.

Литература

1. Дэвид МакГован. Атлас по амбулаторной хирургической стоматологии. Атлас и практическое руководство. 2007.
2. Кулаков А.А. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство. 2010.
3. Муковозов И.Н. Дифференциальная диагностика хирургических заболеваний челюстно-лицевой области. Л.: Медицина, 1982.
4. Сукачев В.А. Атлас реконструктивных операций на челюстях. М.: Медицина, 1984. 120 с.
5. Тимофеев А.А. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. 2002.
6. Шаргородский А.Г., Руцкий Н.Ф. Доброкачественные и злокачественные опухоли мягких тканей и костей лица. 1999.

References

1. Devid MakGovan. Atlas po ambulatornoy khirurgicheskoy stomatologii [Atlas for outpatient surgical dentistry]. Atlas i prakticheskoe rukovodstvo. 2007. Russian.
2. Kulakov AA. Khirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-litsevaya khirurgiya [Surgical dentistry and maxillofacial surgery]. Natsional'noe rukovodstvo. 2010. Russian.
3. Mukovozov IN. Differentsial'naya diagnostika khirurgicheskikh zabolovaniy chelyustno-litsevoy oblasti [Differential diagnosis of surgical diseases of the maxillofacial region]. Leningrad: Meditsina; 1982. Russian.
4. Sukachev VA. Atlas rekonstruktivnykh operatsiy na chelyustyakh [Atlas of reconstructive operations on jaws]. Moscow: Meditsina; 1984. Russian.
5. Timofeev AA. Rukovodstvo po khirurgicheskoy stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii [Manual of Surgical Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery]. 2002. Russian.
6. Shargorodskiy AG, Rutskiy NF. Dobrokachestvennyye i zlokachestvennyye opukholi myagkikh tkaney i kostey litsa [Benign and malignant tumors of soft tissues and bones of the face]. 1999. Russian.

Библиографическая ссылка:

Порубова Е.С., Чигиренко А.С., Абдуллаев М.Д., Харламов Д.А. Анализ клинического случая наследственного проявления гигантоклеточной репаративной гранулемы в челюстно-лицевой области (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-9.pdf> (дата обращения: 21.07.2017).

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ АЦИЗОЛОМ МОДЕЛИ
КАРДИОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА У КРЫС**

Н.В. СОКОЛОВСКИЙ, В.Б. БРИН, К.М. КОЗЫРЕВ

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Северо - Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Рос-
сийской Федерации, ул. Пушкинская, 40, Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

Аннотация. Предложен новый более эффективный и экономически выгодный метод лечения модели кардиопатического экспериментального амилоидоза у старых крыс ацизолом. Изучены функциональные и патоморфологические аспекты состояния сердечно-сосудистой системы в условиях монотерапии ацизолом модели системного кардиопатического амилоидоза. Полученные результаты исследования являются показателем возможности некоторого снижения отложения фибриллярных белков амилоида в стромально-сосудистых структурах сердца у старых крыс под влиянием ацизола, сопровождающееся соответственно уменьшением функциональной нагрузки на дистрофически измененные кардиомиоциты под воздействием амилоидогена, и тем самым, увеличением качества и продолжительности жизни животных.

Ключевые слова: модель амилоидной кардиопатии, монотерапия ацизолом.

**FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE
CARDIOVASCULAR SYSTEM IN THE MONOTHERAPY WITH ACYZOL OF THE MODEL
OF CARDIO-PATHIC AMYLOIDOSIS IN RATS**

N.V. SOKOLOVSKY, V.B. BRIN, K.M. KOZYREV

*State budgetary educational institution of higher professional education "North Ossetian state medical
Academy" of the Ministry of health of the Russian Federation,
Pushkinskaya str.,40, Vladikavkaz, 362019 Russia, e-mail: kmkozyrev@mail.ru*

Abstract. The authors proposed a new, more effective and economic treatment method of experimental model of cardio-pathic amyloidosis in old rats by means of acyzol. The functional and pathological aspects of the state of cardiovascular system under conditions of the monotherapy with acyzol of the model of systemic cardio-pathic amyloidosis were studied. The obtained results provide the possibility of a decrease in deposits of fibrillar protein amyloid in the stromal and vascular structures of the heart in old rats under the acyzol effects accompanied by a corresponding decrease in the functional load on the dystrophically altered cardiomyocytes under the influence of amyloidogen, and thereby, an increase in the quality and longevity of animals.

Key words: amyloid cardiopathy model, acyzol monotherapy.

Введение. Сердце является доминирующим органом – мишенью, особенно при *сенильном системном типе амилоидоза* (SSA). Зачастую развившаяся сенильная амилоидная кардиопатия протекает бессимптомно, или скрывается под маской других патологических состояний, таких как *ишемическая болезнь сердца* (ИБС), или гипертрофическая кардиомиопатия.

Ранняя диагностика амилоидоза весьма затруднительна из-за отсутствия патогномичной симптоматики, что еще в большей степени повышает значимость данной проблемы, так как на фоне быстрого прогрессирования заболевания при наличии клинически значимых поражений сердца прогноз крайне неблагоприятен.

Большое количество гипотез и теорий патогенеза амилоидоза, распространенность амилоидного поражения сердца, которое зачастую приводит к тяжелым функциональным нарушениям, а порой и к смерти, обуславливают актуальность проблемы и указывают на необходимость проведения экспериментальных исследований с моделированием кардиопатического амилоидоза.

Фибриллы амилоида, откладываясь в стромально-сосудистых структурах органов, нарушают циркуляторные процессы, способствующие усилению гипоксии и безудержному накоплению в межклеточном веществе продуктов метаболизма, что в свою очередь и является пусковым механизмом развития каскада альтеративных реакций. Так как амилоид обладает химической инертностью и иммунологической толерантностью, то разрушить фибриллы амилоида не представляется возможным, что показано в предшествующих наших публикациях [2, 7]. Поэтому была предпринята попытка улучшить состояние органов не

за счет деструкции и элиминации фибрилл амилоида из стромально-сосудистых структур, а за счет улучшения обмена тканевой жидкости и снижения патогенного влияния гипоксии.

В проведенных нами ранее экспериментах было доказано положительное профилактическое влияние *ацизола* при моделировании экспериментальной амилоидной кардиопатии [5, 7].

В последующем было доказано [1] положительное корригирующее влияние смеси милдроната и *ацизола* на показатели основных процессов мочеобразования при системном нефропатическом амилоидозе, вследствие чего, нами было принято решение изучить функционально-морфологическое состояние сердечно-сосудистой системы на фоне монотерапии *ацизолом* у старых крыс с полученной моделью кардиопатического типа системного амилоидоза.

Цель исследования – функционально-морфологическая оценка сердечно-сосудистой системы в условиях монотерапии *ацизолом* модели экспериментального системного кардиопатического амилоидоза у старых крыс.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились в 4-х группах старых крыс самцов линии «ВИСТАР».

Первую группу составили интактные животные ($n=20$).

Вторая группа была представлена интактными животными контрольной группы с использованием *ацизола* ($n=20$).

В третью группу были включены животные с полученной моделью амилоидоза ($n=20$).

Пролеченные животные *ацизолом* на фоне модели амилоидоза были выделены в четвертую группу ($n=20$).

С целью моделирования амилоидоза была использована разработанная нами методика [3, 4, 6], заключающаяся в однократном введении старым крысам самцам смеси нативного яичного альбумина, гомогената миокарда крыс и полного адьюванта Фрейнда в пять точек инъекции – в подкожные и паховые области подкожно с обеих сторон и внутрибрюшинно, после чего спустя 60 суток у крыс развивался генерализованный амилоидоз.

На фоне полученной модели генерализованного амилоидоза экспериментальным животным с лечебной целью ежедневно один раз в сутки вводился 3% *ацизол* интрагастрально через зонд на протяжении 60 дней из расчета 0,1 мл/100 г массы тела.

В ходе эксперимента у животных определялись показатели гемодинамики, такие как, *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс* (УИ), *удельное периферическое сосудистое сопротивление* (УПСС), *среднее артериальное давление* (САД), и *частота сердечных сокращений* (ЧСС).

Соблюдение принципов этики и гуманизма при проведении исследований. Все исследования с использованием экспериментальных животных выполнялись с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского союза (2010/63/EU) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Результаты и их обсуждение. Изменения гемодинамических показателей у контрольной группы с введением *ацизола* достоверно не изменялись относительно интактных животных.

В группе с моделью амилоидоза отмечались достоверные изменения показателей в виде снижения сердечного и ударного индексов, а так же повышения среднего артериального давления, удельного периферического сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений относительно интактных животных.

У животных, которым проводилась монотерапия *ацизолом* на фоне экспериментального амилоидоза, был выявлен положительный терапевтический эффект, который выражался в статистически достоверном снижении САД за счет достоверного уменьшения показателей УПСС и ЧСС. Так же отмечена тенденция к нормализации показателей УИ.

Патоморфологически у крыс с полученной моделью системного кардиопатического амилоидоза миокарда при окраске тканевых срезов гематоксилином и эозином, а так же конго-красным, выявлена очаговая конгофилия стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Отмечено очаговое ослабление характера поперечной исчерченности, вплоть до его исчезновения с альтерацией отдельных групп кардиомиоцитов. Мукоидное и фибриноидное набухание межклеточного вещества сопровождаются очаговым разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур интерстиция в отсутствие какой-либо иммунокомпетентной клеточной реакции. Дистрофические и некробиотические изменения модуля системы микроциркуляции миокарда выражаются в виде застойной гиперемии, плазматического пропитывания стенок микрососудов, периваскулярного отека, лимфостазов с развитием мелко- и крупноочагового кардиосклероза.

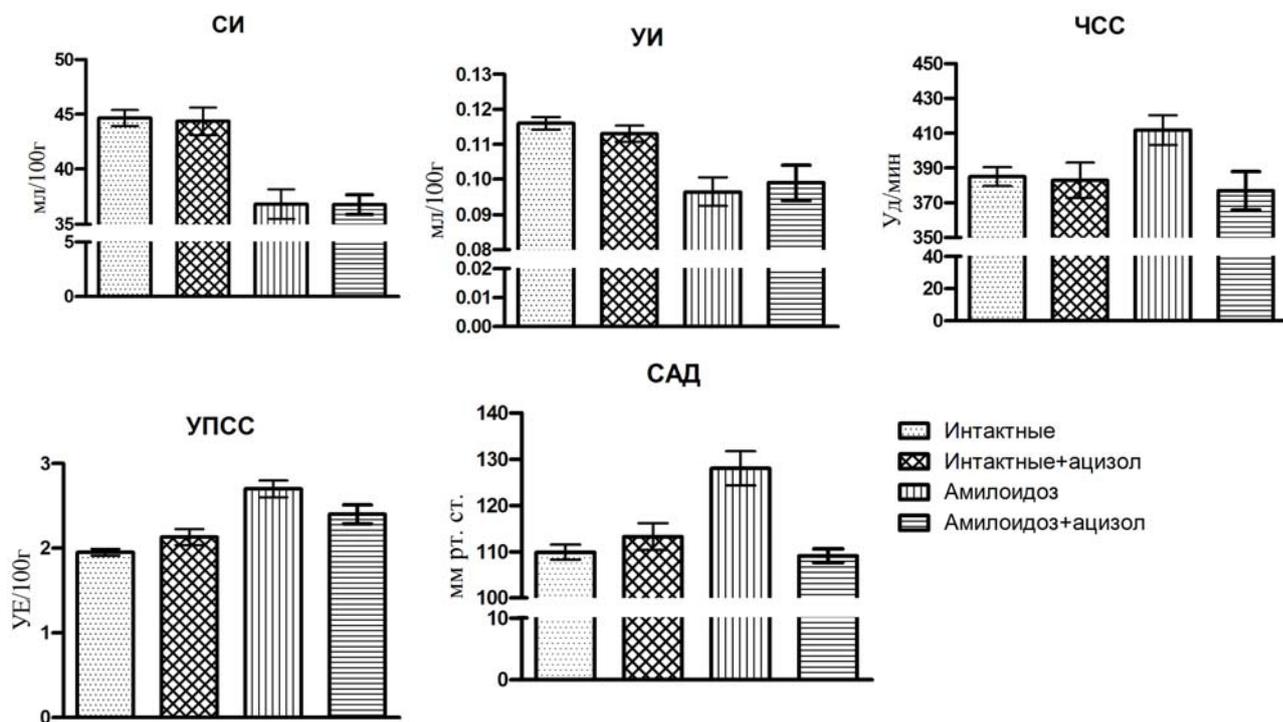


Рис. 1. Изменения гемодинамических показателей у крыс в ходе эксперимента

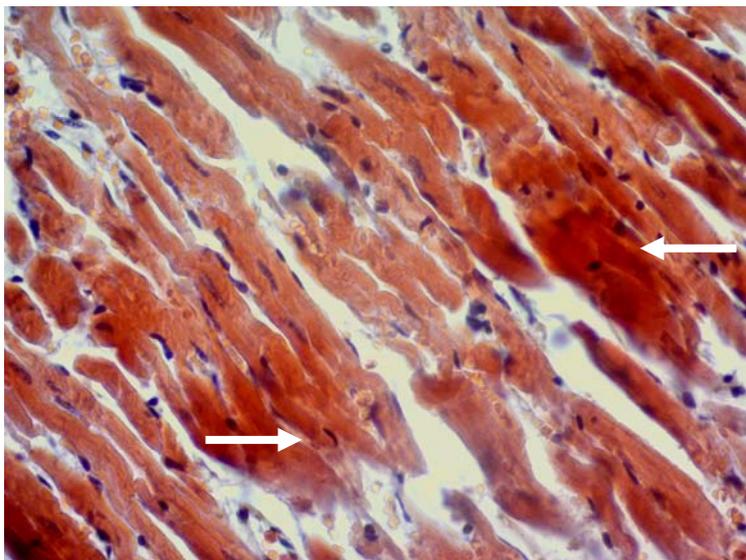


Рис. 2. Выраженная конгофилия стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Очаговые некробиотические изменения и исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Окраска конго-красным ($\times 400$)

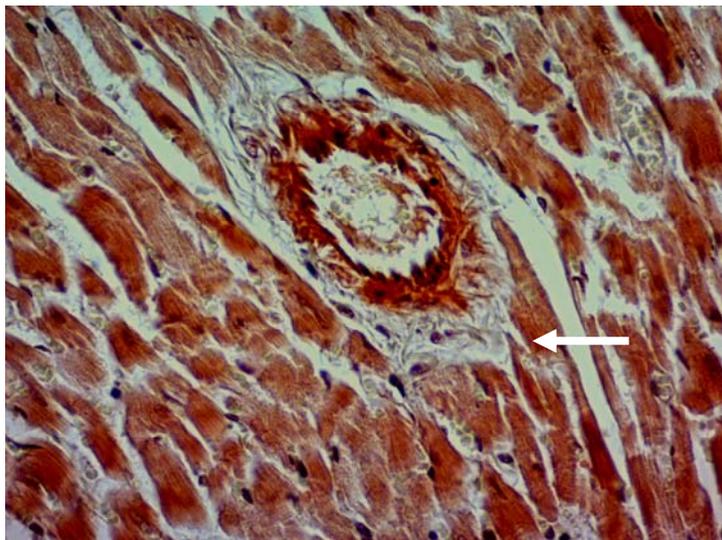


Рис. 3. Мукоидное и фибриноидное набухание межклеточного вещества с отеком, сопровождающиеся очаговым разрыхлением и гомогенизацией волокнистых структур интерстиция в отсутствие какой-либо иммунокомпетентной клеточной реакции. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$)

В группе экспериментальных животных с применением *ацизола* в качестве лечебного средства отмечалось снижение дисциркуляторных и некробиотических изменений стромально-сосудистых структур и кардиомиоцитов. Местами обозначились признаки активации регенераторных процессов, проявляющиеся в виде гипертрофии ядер и внутриклеточных включений, появления поперечной исчерченности в кардиомиоцитах. Под влиянием *ацизола* выявлено некоторое снижение конгофилии периваскулярных пространств, частичное восстановление поперечной исчерченности кардиомиоцитов с уменьшением степени плазматического пропитывания стенок микрососудов. Наряду с гипертрофией эндотелиоцитов кровеносных сосудов, отмечено появление в периваскулярных пространствах иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, гистиоцитов, ретикулярных, тучных клеток, макрофагов и др.).

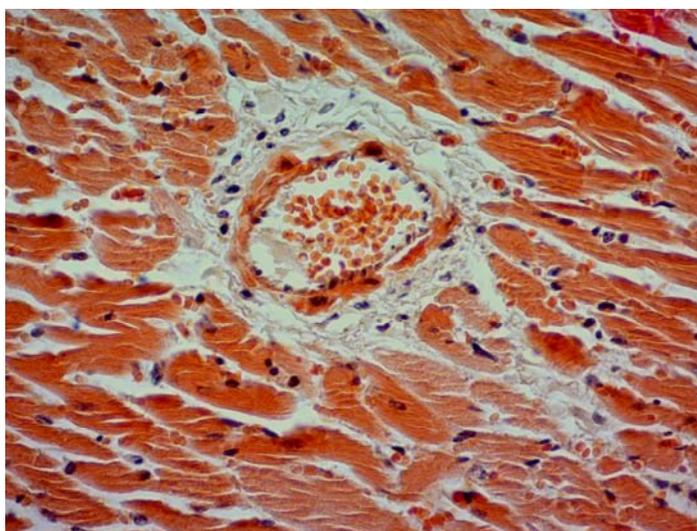


Рис. 4. Под влиянием ацизола отмечено некоторое снижение конгофилии периваскулярных пространств с появлением в них иммунокомпетентных клеток. Окраска конго-красным ($\times 400$)

Таким образом, на основании результатов исследования установлено положительное влияние фармакологического препарата *ацизола* в условиях лечения модели системного кардиопатического типа экспериментального амилоидоза.

Выводы:

1. Применение *ацизола* на фоне модели генерализованного амилоидоза улучшает показатели гемодинамики, что свидетельствует о его положительном терапевтическом эффекте.

2. Использование для лечения модели системного кардиопатического амилоидоза *ацизола* способствует уменьшению выраженности гистоструктурных признаков поражения миокарда.

Литература

1. Кисиева З.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Влияние милдроната и ацизола на основные процессы мочеобразования и экскрецию электролитов у сирийских золотых хомяков с моделью экспериментальной амилоидной нефропатии // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 8.
2. Козырев К.М. Вопросы патогенеза и клинико-морфологическая характеристика болезни Альцгеймера и болезни Пика. Монография. Владикавказ, 2012. 224 с.
3. Козырев К.М., Соколовский Н.В., Брин В.Б. Патент РФ 2530758, МПК G 09 В 23/28. Способ моделирования экспериментальной кардиопатии / заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. № 2012130505/14; заявл. 17.07.12; опубл. 27.01.14, Бюл.№. 28с4.: 2ил.
4. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В. Патент РФ 2531139, МПК G 09 В 23/28. Способ профилактики экспериментальной кардиопатии; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ. №2013120239/14; заявл. 30.04.13; опубл. 20.10.14, Бюл. № 29 с5.: 2ил.
5. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Сравнительный анализ эффективности ацизола для профилактики экспериментального амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, №. 2. С. 43–48.
6. Соколовский Н.В. Сравнительная оценка двух моделей экспериментального кардиопатического амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №. 3. С. 101–105.
7. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Брин В.Б. Морфологическая характеристика состояния микроциркуляторного русла при экспериментальном системном кардиопатическом амилоидозе // Альманах мировой науки (медицинские науки). 2016. №10-1(13). С. 41–46.

References

1. Kisieva ZA, Brin VB, Kozyrev KM. Vliyanie mildronata i atsizola na osnovnyye protsessy mocheobrazovaniya i ekskretsiyu elektrolitov u siriyskikh zolotykh khomyakov s model'yu eksperimental'noy amiloidnoy nefropatii [The effect of mildronate and acyzole on the main processes of urine formation and electrolyte excretion in Syrian gold hamsters with the model]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;2:8. Russian.
2. Kozyrev KM. Voprosy patogeneza i kliniko-morfologicheskaya kharakteristika bolezni Al'tsgeymera i bolezni Pika [Pathogenesis questions and clinical and morphological characteristics of Alzheimer's disease and Pick's disease]. Monografiya. Vladikavkaz; 2012. Russian.
3. Kozyrev KM, Sokolovskiy NV, Brin VB. Patent Russian Federation 2530758, MPK G 09 B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'noy kardiopatii [Method for modeling experimental cardiopathy]/ zayavitel' i patentoobladatel' GOU VPO «Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Minzdrava RF. № 2012130505/14; zayavl. 17.07.12; opubl. 27.01.14, Byul.№. 28s4. Russian.
4. Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV. Patent Russian Federation 2531139, MPK G 09 B 23/28. Sposob profilaktiki eksperimental'noy kardiopatii [The method of prophylaxis of experimental cardiopathy]; zayavitel' i patentoobladatel' GOU VPO «Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya» Minzdrava RF. №2013120239/14; zayavl. 30.04.13; opubl. 20.10.14, Byul.№.29 s5. Russian.
5. Sokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM. Sravnitel'nyy analiz effektivnosti atsizola dlya profilaktiki eksperimental'nogo amiloidoza [Comparative analysis of the effectiveness of acyzole for the prevention of experimental amyloidosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):43-8. Russian.
6. Sokolovskiy NV. Sravnitel'naya otsenka dvukh modeley eksperimental'nogo kardiopaticheskogo amiloidoza [Comparative evaluation of two models of experimental cardiopathic amyloidosis]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2015;3:101-5. Russian.
7. Sokolovskiy NV, Kozyrev KM, Brin VB. Morfologicheskaya kharakteristika sostoyaniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri eksperimental'nom sistemnom kardiopaticheskom amiloidoze [Morphological characteristics of the microcirculatory bed in experimental systemic cardiopathic amyloidosis]. Al'manakh mirovoy nauki (meditsinskie nauki). 2016;10-1(13):41-6. Russian.

Библиографическая ссылка:

Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы при монотерапии ацизолом модели кардиопатического амилоидоза у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-10.pdf> (дата обращения: 29.08.2017). DOI: 10.12737/article_59b14e06cdec66.65638644.

**МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ПАЦИЕНТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ,
ВОЗНИКШЕЙ В ДЕТСТВЕ
(клинический случай и литературный обзор)**

С.В. ТОКАРЕВА*, А.Р. ТОКАРЕВ**, С.А. ПРИЛЕПА***

* *ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*
** *ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени
Д.Я. Ваныкина» ул. Первомайская, 13, Тула, 300035, Россия*
*** *ГУЗ «Тульская областная клиническая больница № 2 им Л.Н. Толстого»,
ул. Больничная, 15, п/о Ясная Поляна, Щекинский р-н, Тульская обл., 301214, Россия*

Аннотация. Во всем мире стремительно растет число пациентов с сахарным диабетом, приобретая характер «неинфекционной эпидемии XXI века». Это этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, характеризующаяся хронической гипергликемией и часто ассоциирующаяся с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. Сахарный диабет 1 типа – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, и наиболее часто выявляется у детей и молодых людей трудоспособного возраста. Возможно сочетание сахарного диабета 1 типа с другими аутоиммунными заболеваниями, с поражением как эндокринных желез, так и неэндокринных тканей. Сосуществование этих заболеваний может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания, но может быть и простым совпадением. Вопрос о связи сахарного диабета и эпилепсии остается до конца не изученным, в большинстве случаев эпилепсия возникает уже после манифестации сахарного диабета. В данной статье описан клинический случай впервые возникшего сахарного диабета 1 типа у пациента 27 лет, страдающего эпилепсией с четырехлетнего возраста и находящегося в связи с этим на терапии препаратом вальпроевой кислоты (*Депакин*). За время госпитализации диагноз сахарный диабет 1 типа лабораторно подтвержден, подобрана схема инсулинотерапии.

Ключевые слова: Сахарный диабет 1 типа; манифестация; эпилепсия; депакин.

**CLINICAL CASE OF THE MANIFESTATION OF THE DIABETES MELLITUS 1 TYPE
AT THE PATIENT WITH THE EPILEPSY, ARISING IN CHILDHOOD
(clinical case, literature report)**

S.V. TOKAREVA*, A.R. TOKAREV**, S.A. PRILEPA***

* *Tula State University, Medical Institute, Department. WB. St. Boldin, 128, Tula, 300028, Russia*
** *Tula City Vanykin Hospital of ambulance, Pervomayskaya, d. 13, k. 1, Tula, 300035, Russia*
*** *Tula regional hospital N2 im. Lion Nikolaevich Tolstoy,
Yasnaya Polyana, Shchekinsky district, Tula, 301214, Russia*

Abstract. Throughout the world, the number of patients with diabetes mellitus is rapidly growing, acquiring the character of a "non-infectious epidemic of the 21st century". This is an etiologically heterogeneous group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia and often associated with other chronic non-infectious diseases. Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals, and it is most often revealed in children and young people of working age. It is possible to combine type 1 of diabetes with other autoimmune diseases, with damage to both endocrine glands and non-endocrine tissues. The coexistence of these diseases can indicate a genetic predisposition for a given combination, but it can also be a simple coincidence. The question of the correlation between diabetes and epilepsy is not fully understood, in most cases, epilepsy occurs after the manifestation of diabetes mellitus. This article describes the clinical case of new type 1 diabetes in a 27 year old patient with epilepsy from the age of four, who is therefore on treatment with valproic acid (the Depakin). During the hospitalization, the diagnosis of type 1 diabetes was laboratory confirmed and a scheme of insulin therapy was selected.

Keywords: diabet mellitus type 1; manifestation; epilepsy; the Depakinum.

Актуальность темы. В настоящее время в мире отмечается рост распространённости у детей и подростков таких социально значимых заболеваний как *сахарный диабет* (СД) и эпилепсия. Среди социально значимых хронических заболеваний СД и эпилепсия занимают значительную часть, в связи с чем во всем мире разрабатываются меры по более тщательному изучению их патогенеза, диагностике и лече-

нию. По данным ряда эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 33 млн., а в России в 2015 г. зарегистрировано более 340 тысяч больных СД 1-го типа, что составляет около 8,5% общего количества больных СД (4,1 млн.), и с каждым годом распространенность неуклонно растет [23]. Ранняя диагностика и своевременное начало инсулинотерапии и купирование судорожных эпизодов позволяет улучшить прогноз у больных и отсрочить развитие сосудистых осложнений. Правильная тактика лечения больных на всех этапах является основой профилактики как поздних осложнений, так и развития жизнеугрожаемых состояний. Знание этиологии, патогенеза и клинических признаков эпилепсии и осложнений СД 1 типа и принципов их лечения (особенно неотложных состояний) необходимо врачам всех специальностей [13].

СД представляет собой этиологически неоднородную группу метаболических заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией и часто ассоциируется с другими хроническими неинфекционными заболеваниями [20]. Чаще сахарный диабет ассоциируется с *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), так наличие СД у молодых мужчин в 4 раза чаще способствует недостаточности кровообращения, у женщин – в 8 раз чаще [6]. Смертность от социально значимых заболеваний таких как СД и ССЗ год от года растет, а также имеет гендерную и возрастную особенность [8]. Так в 2015 г. СД стал причиной смерти почти 5 млн. человек в возрасте от 20 до 79 лет. Это значит, что каждые 6 секунд вследствие СД погибал 1 человек. В данной возрастной группе на долю СД приходится 14,5% от общемировой смертности от всех причин. СД унес больше жизней, чем инфекционные заболевания (1,5 млн смертей от СПИД/ ВИЧ, 1,5 млн – от туберкулеза и 0,6 млн – от малярии, данные на 2013 год). Почти половина (46,6%) людей, погибших вследствие СД, не достигли 60 лет. Самая высокая смертность вследствие СД отмечается в странах, где проживает наибольшее число людей с СД – это Китай, Индия, США, Российская Федерация [8, 9, 21].

Чаще показатель смертности в Российской Федерации у молодых лиц, в большинстве западных стран СД 1 типа встречается более чем в 90% всех случаев СД у детей и подростков, в то же время диагноз СД 1 типа устанавливается менее, чем в половине случаев у лиц до достижения 15-летнего возраста [26, 27]. Эпилепсия также является одной из самых распространенных заболеваний в детском возрасте. В мире более 60 млн. человек страдают эпилепсией, в целом в популяции – примерно 0,5-1%, а в России – около 2 млн. детей и взрослых. По данным некоторых исследований, эпилепсия чаще встречается у мужчин, чем у женщин [2].

Существует определенная этиологическая и патогенетическая связь между этими заболеваниями. СД – это группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции инсулина, нарушенными эффектами инсулина или сочетанием этих нарушений. При сахарном диабете отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушениями действия инсулина на ткани мишени [14]. СД сопровождается как общей кислородной недостаточностью организма, так и местная вторично возникающая кислородная недостаточность в различных тканях и органах [10, 18]. Уязвимость клеток определяется степенью чувствительности, объемом перфузии крови, функциональной значимостью ткани. Чувствительность клеток детерминируются типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, головном мозге, сетчатке и сердечной мышце [10, 11].

СД1 типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной T-клетками деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, со склонностью к развитию кетоацидоза [13]. Уточнить риск развития СД 1 типа помогают иммунологические исследования: определение *антител* (АТ) к *островковым клеткам* (ICA), *инсулину* (IAA), ферментам *глутаматдекарбоксилазе* (GADA) и *тирозинфосфатазе* (IA2). Повышение титра двух и более видов АТ при нормальной секреции инсулина предполагает 25-50% риск развития СД 1 типа на ближайшие 5 лет. Серологические маркеры аутоиммунного патологического процесса (ICA, GADA, IAA, IA-2, IA-2 β) выявляются у 85-90% пациентов, когда появляется гипергликемия натощак. К аутоиммунной деструкции β -клеток приводят множественные генетические предрасполагающие факторы [7]. Взаимоотношения, существующие между вероятностью развития СД 1 типа и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA), расположенным на хромосоме 6, подтверждают генетическую основу заболевания. К генетическим маркерам, повышающим риск развития СД 1 типа, относятся следующие гаплотипы: *HLADRB1*4-DQA1*301-DQB1*302* и *HLADRB1*3(17)-DQA1*501-DQB1*201*. Другие гаплотипы HLA уменьшают вероятность развития СД 1 типа: к защитным в Европе отнесен гаплотип: *HLA DR2-DQA1*102-DQB1-602* [12]. В возникновении инсулинозависимого сахарного диабета отмечена сезонность: увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимнее время (период наибольшей частоты вирусных инфекций). Одним из доказанных средовых факторов является врожденная краснуха. Потенциальными средовыми факторами считаются энтерови-

русная инфекция, казеин и злаки, а также раннее введение в питание коровьего молока. Инсулинзависимый СД развивается наиболее часто в критические периоды максимального роста, гормональной, иммунологической и других видов перестройки организма, которые соответствуют возрастным периодам жизни. Нарастание заболеваемости СД 1 типа в последние десятилетия и более ранний возраст его возникновения связывают также с ускоренным физическим развитием и увеличением распространенности ожирения у детей и подростков, что приводит к нарастанию инсулинорезистентности и ускорению деструкции β -клеток (акцелеративная гипотеза) [15]. Сегодня разрабатывается и внедряется ряд инновационных подходов в лечении сахарного диабета, таких как появление автоматизированного метода лечения, с помощью аппаратно-программных комплексов [19], так и лечение с помощью клеточных технологий [4, 5].

При СД 1 типа чаще, чем в общей популяции, встречаются аутоиммунные заболевания [16]. Соуществование этих заболеваний может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания, но может быть и простым совпадением [22].

Эпилепсия – общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Механизмы эпилептогенеза в детском возрасте имеют дополнительные особенности. В результате разбалансировки между торможением и возбуждением незрелый мозг ребенка чаще реагирует развитием эпилептических приступов. Этиологические факторы эпилепсии включают острую и хроническую интоксикацию, травмы и инфекционные заболевания *центральной нервной системы* (ЦНС), генетическую и метаболическую предрасположенность, гипоксию, ишемию и т.д. Основными патогенетическими механизмами эпилепсии принято считать аномальное возбуждение и торможение нейрональных мембран и нейронов нейромедиаторами и распространение судорожной активности. Существует также ряд иммунологических, нейрохимических, метаболических и генетических факторов, имеющих значение в патогенезе формирования эпилепсии в детском возрасте. Иммуногенетические исследования при эпилепсии были преимущественно сосредоточены на изучении системы *HLA*; в частности, было обнаружено повышение встречаемости аллели *HLA-DRW13 (W6)* у пациентов с ювенильной миоклонус-эпилепсией – 39,5%, повышение встречаемости *HLA-DR5* и снижение *HLA-DR4* при криптогенном синдроме Леннокса-Гасто – 55%, повышение встречаемости *HLA-A2* у пациентов с семейными случаями генерализованной формы эпилепсии – 89%. Отечественными исследователями отмечены изменения в структуре популяций иммунокомпетентных клеток, характеризующих систему цитокинов (повышение по маркерам *CD25* – низкоаффинная субъединица рецептора *интерлейкина 2* (ИЛ-2), *CD122* – высокоаффинная субъединица рецептора ИЛ-2, то есть признаки аутоиммунного компонента эпилептического процесса. Зарубежными исследователями у детей с резистентными формами эпилепсии (синдром Веста, Леннокса-Гасто) в крови обнаруживались даже кортикальные тимоциты (*CD1+*). При эпилепсии патогенетическое значение могут иметь нейроиммунные процессы, вызываемые антителами к специфическим сайтам глутаматных и холиновых рецепторов, ганглиозидам, а также нейрональным элементам эпилептических очагов (кора, гиппокамп, миндалина, наружное коленчатое тело). Имеются публикации, указывающие на роль аллергических и/или аутоиммунных реакций в патогенезе эпилепсии в детском возрасте (в частности, провокация эпилепсии пищевой непереносимостью или аллергией, инфантильных спазмов – вакцинацией АКДС и т. д.). По мнению *J. Choi* и *S. Koh* (2008), воспаление играет немаловажную роль в процессах иммунного эпилептогенеза (воспалительные и иммунные реакции оказывают несомненное влияние на возбудимость нейронов) [17]. В статье *Bien CG1, Scheffer IE* аутоиммунная роль АТ к *GAD* в этиологии эпилепсии [24], однако по результатам исследования, описанных в статье *Sukhvir Wright*, куда были включены дети возрастом от 1 месяца до 16 лет из четырех голландских центров (с 1988 по 1992 гг.), АТ к *GAD* не были найдены ни в группе пациентов с судорогами, ни в контрольной группе [30]. «Золотым стандартом» в лечении эпилепсии являются препараты вальпроевой кислоты, которые считаются базисными противосудорожными препаратами широкого спектра действия и могут использоваться при различных формах эпилепсии. Результаты исследований *SANAD (Standart And New Antiepileptic Drugs, 2012)* показали, что для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией или приступами, которые невозможно классифицировать, вальпроат натрия (*Депакин*) является оптимальным препаратом [1]. *Депакин*, как указывают В.И. Гузева и соавт. (2007), является препаратом выбора при всех формах эпилепсии у детей и подростков [3].

Иммунные нарушения, поражения головного мозга, генетические факторы и метаболические нарушения, были идентифицированы как потенциальные причины для связи между СД 1 типа и эпилепсией. Кроме того, гипергликемия или гипогликемия, может изменить баланс между ингибированием и возбуждением нейронных сетей, что вызывает фокальные моторные припадки. Результаты многочисленных исследований показали, что у пациентов с СД 1 типа, риск развития эпилепсии был значительно выше, чем у людей без этого заболевания [25, 28, 29].

В медицинской научной литературе встречается немало случаев развития эпилепсии у пациентов с уже выявленным СД 1 типа, однако в связи с нетипичной хронологией манифестации заболеваний, опи-

сан данный клинический случай, предполагающий наличие единого этиопатогенетического механизма этих заболеваний.

Пациент Е., 27 лет, госпитализирован с впервые выявленным СД 1 типа, осложненным кетоацидозом в эндокринологическое отделение ГУЗ «ТОКБ №2 им. Л.Н.Толстого» в сентябре 2016 г. Из анамнеза известно: за 2 недели до госпитализации появилась гиперемированная сыпь, жажда, сухость во рту, при обследовании выявилась гипергликемия, уровень гликемии – 20 ммоль/л (по глюкометру), лабораторно – 19 ммоль/л. С-пептид 845 пмоль/л (норма 260 – 1730). С 4-х летнего возраста страдает эпилепсией неясного генеза, находится на терапии депакином, последние 14 лет приступов не было. История жизни пациента: родился от первой беременности. На момент рождения сына матери было 22 года. Роды естественные, срочные, протекали без осложнений, вес при рождении 3200 г. Рост и раннее развитие – без патологии. С 4-х летнего возраста появились судорожные приступы, находится на постоянном наблюдении у невролога, назначен прием депакина. Пациент по характеру эмоционально лабилен, замкнут. Наследственный анамнез отягощен: у отца СД 2 типа и врожденный аортальный стеноз. Аллергоанамнез: без особенностей. Эпиданамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает. Экспертный анамнез: инвалид детства по эпилепсии. Объективный статус: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Эмоционально лабилен, задержка интеллектуально-мнестического развития, не соответствует возрасту, в связи с чем все рекомендации дублировались маме пациента. Повышенного питания по абдоминальному типу, рост 180 см, вес 86 кг, ИМТ – 26 кг/м². Выраженный сколиоз грудного отдела позвоночника с деформацией грудной клетки. Кожные покровы чистые, сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена, неоднородная, безболезненная. Система органов дыхания без особенностей. Сердечно-сосудистая система – без патологии. ЧСС = 100 уд/мин. АД = 120/80 мм.рт.ст. Система органов пищеварения и мочеполовая система без патологии. Нейропсихическая сфера: сознание ясное. Пациент ориентирован в пространстве и во времени, но эмоционально лабилен и скрытен, нечетко отвечает на поставленные вопросы. Интеллект не соответствует возрасту. Поведение спокойное. Память и внимание снижены, пациент не способен формулировать мысли, адекватно отвечать на простые вопросы. Результаты обследования: СКФ по формуле $MDRD = 117 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, $HbA1c = 10,1\%$, выявлены АТ к *GAD, ICA, IAA*. ОАК в норме, ОАМ: глюкозурия (++++), кетонурия (++++). Гликемический профиль (ммоль/л): при поступлении в 8.00 – 14.1, 13.00 – 15.0, 17.00 – 17.5, 21.00 – 18.8, 1.00 – 12.8, 6.00 – 12.2. Лактат крови – 1.6 ммоль/л. ЭКГ в норме. На эхокардиограмме: незначительная приклапанная митральная регургитация (физиологическая). УЗИ органов брюшной полости: хронический панкреатит, диффузная жировая инфильтрация печени. УЗИ почек и надпочечников: без патологических изменений. Таким образом, результаты лабораторных исследований подтвердили диагноз СД 1 типа, осложненного кетоацидозом. За время стационарного лечения назначена инсулинотерапия с титрацией доз инсулина по системе подсчета *хлебных единиц* (ХЕ) и с коррекцией до целевых показателей гликемии.

Выставлен клинический диагноз:

Основной: 1. E10.9 Сахарный диабет 1 типа впервые выявленный. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

2. Эпилепсия неясного генеза.

Сопутствующий: Сколиоз грудного отдела позвоночника с деформацией грудной клетки. Хронический панкреатит, стеатогепатоз.

При выписке углеводный обмен с положительной динамикой: гликемия – 6.4 ммоль/л. Назначена инсулинотерапия по схеме: инсулин ультракороткого действия «Апидра» 6 (8) ЕД на завтрак, обед, ужин и инсулин длительного действия «Лантус» 8 (10) ЕД на ночь (22.00). Устранен кетоацидоз, при выписке ацетон мочи отрицательный. Назначен прием фолиевой кислоты в дозировке 1 мг в сутки в течение 6 месяцев с целью замедления аутоиммунного процесса, снижения содержания гомоцистеина. Пациент продолжает принимать *депакин*. Пациент вместе с мамой обучены технике самостоятельных инъекций инсулина, расчету суточной потребности в еде с подсчетом ХЕ.

Повторно пациент осмотрен через 3 месяца: состояние пациента относительно удовлетворительное, целевые показатели углеводного обмена достигнуты, $HbA1c = 7.3\%$. Дозы инсулина уменьшены – «Апидра» 4+4+4 ЕД, «Лантус» 6 ЕД на ночь (титрация проводилась под контролем гликемии).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует манифестацию СД 1 типа у взрослого пациента после возникновения эпилепсии в детстве, что наводит на мысль о сочетанном механизме аутоиммунных повреждений и возможно единых механизмах патологических процессов. Также не исключается роль вклада наследственной предрасположенности, что требует дальнейшего изучения. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для улучшения профилактики осложнений и качества оказания помощи таким пациентам.

Литература

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых Депакин Хроносфера (опыт применения в России) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. №3. С. 41–48.
2. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра // Практика педиатра. 2015. № 1. С. 54–63.
3. Гузева В.И., Фомина М.Ю., Коростовцев Д.Д., Гузева В.В., Гузева О.В. Депакин в терапии эпилепсии у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. 2007. Т. 107, № 8. С. 34–39.
4. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. Лищука А.Н. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
5. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 31–33.
6. Киреев С.С., Токарев А.Р., Малыченко Т.В. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 7-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf> (дата обращения 19.09.2014). DOI: 10.12737/5762.
7. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Лечащий врач. 2005. № 5. С. 29–35.
8. Макишева Р.Т., Хромушин В.А., Прилепа С.А., Ластовецкий А.Г. Гендерные особенности смертности больных сахарным диабетом в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 60–67. DOI: 10.12797/11835.
9. Макишева Р.Т., Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Дайльнев В.И. Возрастной анализ смертности населения Тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-9. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> (дата обращения: 27.08.2014). DOI: 10.12737/5613.
10. Макишева Р.Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Т. 10. №1. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf> (дата обращения: 01.03.2016). DOI: 10.12737/18569.
11. Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Т. 10, № 1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18557.
12. Петрайкина Е.Е., Рыткова Н.С. Диагностика сахарного диабета 1-го и 2-го типов // Лечащий врач. 2005. №5. С. 54.
13. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / Под ред. Рагнар Ханас, Ким С.Донахью, Джорджианна Клингенсмит. Питер: Свифт Д.Ф., 2009. 239 с
14. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 808 с.
15. Смирнов В.В., Накула А.А. Сахарный диабет у детей и подростков // Лечащий врач. 2015. №6. С. 31–36.
16. Справочник детского эндокринолога / Под ред. Дедов И. И., Петеркова В. А.. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2014. 496 с.
17. Студеникин В.М. Эпилепсия в детском возрасте // Лечащий Врач. 2014. № 6. С. 46–50.
18. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 233–239.
19. Токарев А.Р., Федоров С.С., Токарева С.В., Наумов А.В., Харитонов Д.В. Возможности современных отечественных интерактивных аппаратно-программных медицинских комплексов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4. С. 316–327.
20. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И. и Петерковой В.А. М.: Практика, 2014. 442 с.
21. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Андреева Ю.В., Дайльнев В.И. Анализ смертности от сахарного диабета 2 типа в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 164–166.
22. Щедеркина И.О., Рыбкина И.Г., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Эпилепсия у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа: особенности течения и диагностики // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 175–180.

23. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа. 2016. 1112 с.
24. Bien C.G1, Scheffer I.E. Epilepsia. 2011. V. 52 Suppl. 3. P. 18–22.
25. Dressler A., Reithofer E., Trimmel-Schwahofer P., Klebermasz K., Prayer D., Kasprian G., Rami B., Schober E, Feucht M. Type 1 diabetes and epilepsy: efficacy and safety of the ketogenic diet // Epilepsia. 2010. V. 51 Suppl. 6. P. 1086–1089.
26. Infante J.R., Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Garzarella L., Pollock B.H. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998 // Journal of Pediatrics. 2001. V. 138. P. 33–37.
27. Monnier V.M., Vishwanath V., Frank K.E., Elmets C.A., Dauchot P., Kohn R.R. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence // N.Engl.J.Med. 1986. V. 314. P. 403–408.
28. O'Connell M.A.1, Harvey A.S., Mackay M.T., Cameron F.J.J. Paediatric Child Health. 2008. V. 44, Suppl.10. P. 586–589.
29. Rosenberg R.N., DiMauro S., Paulson H.L., Ptack L., Nestler E.J. The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease. 4 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Business. 2008. 882 p.
30. Sukhvir Wright, Ada T. Geerts, Cornelia Maria Jol-van der Zijde, Leslie Jacobson, Bethan Lang, Patrick Waters, Maarten J. D. van Tol, Hans Stroink, Rinze F. Neuteboom, Oebele F. Brouwer, Angela Vincent, Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy // Epilepsia. 2016. V.57, №5. P. 823.

References

1. Avakyan GN, Belousova ED, Ermakov AY, Avakyan GG. Novye vozmozhnosti lecheniya epilepsii u detey, podrostkov, vzroslykh i pozhilykh Depakin Khronosfera (opyt primeneniya v Rossii) [New possibilities for treating epilepsy in children, teenagers, adults and the elderly Depakin Chronosphere (experience in Russia)]. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2013;3:41-8. Russian.
2. Voronkova KV. Epilepsii v praktike pediatria [Epilepsy in the practice of a pediatrician]. Praktika pediatria. 2015;1:54-63. Russian.
3. Guzeva VI, Fomina MY, Korostovtsev DD, Guzeva VV, Guzeva OV. Depakin v terapii epilepsii u detey i podrostkov [Depakin in the treatment of epilepsy in children and adolescents]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. Korsakova CC. 2007;107(8):34-9. Russian.
4. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine: Monografiya [Cell technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
5. Ivanov DV, Khadartsev AA, Khadartsev VA, Sedova OA, Mityushkina OA. Klinicheskoe ispol'zovanie stvolovykh kletok [Clinical use of stem cells]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):31-3. Russian.
6. Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. Genderno-klimaticheskie osobennosti obrashchaemosti naseleniya za meditsinskoy pomoshch'yu po povodu arterial'noy gipertenzii [Gender and climatic features of the population's access to medical care for arterial hypertension]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Sep 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>. DOI: 10.12737/5762.
7. Kononenko IV, Smirnova OM. Sakharnyy diabet 1 tipa u vzroslykh [Type 1 diabetes mellitus in adults]. Lechashchiy vrach. 2005;5:29-35. Russian.
8. Makisheva RT, Khromushin VA, Prilepa SA, Lastovetskiy AG. Gendernye osobennosti smertnosti bol'nykh sakharnym diabetom v Tul'skoy oblasti [Gender characteristics of mortality in diabetic patients in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):60-7. DOI: 10.12797/11835. Russian.
9. Makisheva RT, Khadartsev AA, Khromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoy analiz smertnosti nasele-niya Tul'skoy oblasti ot sakharnogo diabeta [Age analysis of mortality in the Tula region from diabetes mellitus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Aug 27];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>. DOI: 10.12737/5613.
10. Makisheva RT. Puti zashchity organizma ot povrezhdeniya kletok pri sakharnom diabete [Ways to protect the body from cell damage in diabetes mellitus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 March 01]; 1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/18569.
11. Makisheva RT. Adaptivnyy smysl insulinorezistentnosti [Adaptive sense of insulin resistance]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Feb 09]; 1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf>. DOI: 10.12737/18557.

12. Petryaykina EE, Rytikova NS. Diagnostika sakharnogo diabeta 1-go i 2-go tipov [Diagnosis of type 1 and type 2 diabetes mellitus]. *Lechashchiy vrach*. 2005;5:54. Russian.
13. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov. Konsensus ISPAD po klinicheskoy praktike [Diabetes mellitus in children and adolescents]. Pod red. Ragnar Khanas, Kim S. Donakh'yu, Dzhordzhianna Klingensmit. Piter: Svift D.F.; 2009. Russian.
14. Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Pod red. Dedova II, Shestakovoy MV. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2011. Russian.
15. Smirnov VV, Nakula AA. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus in children and adolescents]. *Lechashchiy vrach*. 2015;6:31-6. Russian.
16. Spravochnik detskogo endokrinologa [Directory of children's endocrinologist]. Pod red. Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Litterra; 2014. Russian.
17. Studenikin VM. Epilepsiya v detskom vozraste [Epilepsy in childhood]. *Lechashchiy Vrach*. 2014;6:46-50. Russian.
18. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksiya pri arterial'noy gipertenzii (kratkiy obzor literatury) [Hypoxia in hypertension (a brief review of the literature)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(2):233-9. Russian.
19. Tokarev AR, Fedorov SS, Tokareva SV, Naumov AV, Kharitonov DV. Vozmozhnosti sovremennykh otechestvennykh interaktivnykh apparatno-programmnykh meditsinskikh kompleksov (obzor literatury) [Possibilities of modern domestic interactive hardware-software medical complexes (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(4):316-27. Russian.
20. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases]. Pod red. Dedova II, Peterkovoy VA. Moscow: Praktika; 2014. Russian.
21. Khadartsev AA, Khromushin VA, Andreeva YV, Dail'nev VI. Analiz smertnosti ot sakharnogo diabeta 2 tipa v Tul'skoy oblasti [Analysis of mortality from type 2 diabetes mellitus in the Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(3):164-6. Russian.
22. Shchederkin IO, Rybkina IG, Petryaykina EE, Koltunov IE. Epilepsiya u detey i podrostkov s sakharnym diabetom 1-go tipa: osobennosti techeniya i diagnostiki [Epilepsy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: features of the course and diagnosis]. *Pediatrics. Zhurnal imeni GN. Speranskogo*. 2017;96(1):175-80. Russian.
23. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo [Endocrinology:]. Pod red. Dedova II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.
24. Bien CG, Scheffer IE. Epilepsia. 2011;52(3):18-22.
25. Dressler A, Reithofer E, Trimmel-Schwahofer P, Klebermasz K, Prayer D, Kasprian G, Rami B, Schober E, Feucht M. Type 1 diabetes and epilepsy: efficacy and safety of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2010;51(6):1086-9.
26. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *Journal of Pediatrics*. 2001;138:33-7.
27. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N.Engl.J.Med*. 1986;314:403-8.
28. O'Connell MA, Harvey AS, Mackay MT, Cameron FJJ. *Paediatric Child Health*. 2008;44(10):586-9.
29. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptack L, Nestler EJ. The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease. 4 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Business; 2008.
30. Sukhvir Wright, Ada T. Geerts, Cornelia Maria Jol-van der Zijde, Leslie Jacobson, Bethan Lang, Patrick Waters, Maarten JD. van Tol, Hans Stroink, Rinze F. Neuteboom, Oebele F. Brouwer, Angela Vincent. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*. 2016;57(5):823.

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В., Токарев А.Р., Прилепа С.А. Манифестация сахарного диабета 1 типа у пациента с эпилепсией, возникшей в детстве (клинический случай и литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-11.pdf> (дата обращения: 04.09.2017). DOI: 10.12737/article_59b14e3493b476.46281688.

**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕЗОАРОВ
В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ**

А.А. БАБАЕВА

*ФГБУ «Центральная Клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,
ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия*

Аннотация. В статье приведены результаты клинических наблюдений за пациентами с инородными телами – безоарами в желудочно-кишечном тракте и возможными осложнениями при этом у данной категории больных. Рассмотрены проблемы, возникающие в данных ситуациях и методы диагностики, в частности рентгенодиагностика. Показана вариабельность патологического процесса и осложнений при наличии безоаров. Решение вопроса о диагностике в подобных состояниях и тактике ведения таких больных, нередко оказывается весьма сложным, особенно, если это касается пациентов детского возраста. Результаты проведенных исследований, позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с безоарами желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: брюшная полость, желудочно-кишечный тракт, 12-перстная кишка, эпигастральная область, безоары, кишечная непроходимость, перфорация, обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование, фиброэзофагогастроуденоскопия, мультиспиральная компьютерная томография, МР-томография, диагностическая лапароскопия.

X-RAY DIAGNOSIS OF BEZOARS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

A.A. BABAEVA

*FSBI "Central Clinical Hospital with a Polyclinic" at the Office of the President of the Russian Federation,
ul. Marshal Timoshenko, 15, Moscow, 121359, Russia*

Abstract. The article presents the results of clinical observation of patients with foreign bodies, bezoars, in their gastrointestinal tract causing possible complications for this kind of patients. The author analyses the problems arising in such a situation and the respective diagnostic methods, x-ray diagnostics in particular, showing the pathological process and complications variability in bezoars presence. The choice of a diagnostic approach and the patient's management can be rather complicated, especially a child-patient. The results of this study contribute to develop a differential diagnostics algorithm for patients with bezoars in gastrointestinal tract.

Key words: abdominal cavity, gastrointestinal tract, duodenum, pit of the stomach, bezoars, bowel [intestinal] obstruction, perforation, plan radiography, ultrasound examination, multispiral computer tomography, MRI, diagnostic laparoscopy, fibroesophago-gastroduodenoscopy.

Безоары (от франц. – *bezoard*) – это особый вид *инородных тел* (ИТ) [1, 3, 5, 17], формирующихся в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ), преимущественно в полости желудка, из различных проглоченных веществ, включая фрукты, которые не перевариваются полностью, а накапливаются и формируют инородное тело [4, 7, 8, 10].

Безоары чаще всего представляет собой конгломерат, образующийся в желудке из волос или из растительной клетчатки, смолистых веществ и др. Размеры безоаров варьируют от несколько миллиметров в диаметре до гигантских образований, выполняющих внутренний объем желудка (рис. 1). Консистенция их различна, от мягкой до каменной. Вид безоара определяется его составом.

Основной причиной образования безоаров ЖКТ является неконтрольный прием безоарогенных растительных продуктов (хурма, виноград с косточками, груши, инжир, орехи, персик, апельсины и др.) и непищевых веществ (смола, пластилин и др.). Ю.Ю. Соколовым и М.И. Давидовым [8], описано 11 видов безоаров ЖКТ в зависимости от их состава. Различают несколько видов безоаров: *фитобезоары* (формируются из растительной клетчатки, кожицы семян или косточек плодов хурмы, диких слив, вишни, винограда, инжира, фиников, черемухи и составляют до 80% всех безоаров), *трихобезоары* (волосные опухоли, состоящие из клубка переплетенных и склеенных волос, пропитанных пищевыми массами и слизью), *себобезоары* (из некоторых видов жира, козьего сала), *шеллакобезоары* (из красящих веществ, шеллака, смолы), *гематобезоары* (из сгустков крови), *псевдо-* и *полибезоары* и др. [5, 8, 10].

Трихобезоары обычно локализуются в желудке, но в некоторых случаях могут тянуться через привратник в двенадцатиперстную и тонкую кишку. Это патологическое состояние, названное «синдром

Рапунцель» [13, 18], было впервые описано *Vaughan* в 1968 году [16]. Реже *трихобезоары* локализируются изолированно, в тонкой кишке [6].

Безоары вызывают образование язв желудка, пенетрацию, перфорацию, желудочно-кишечные кровотечения, некроз стенки желудка, эрозивно-язвенные изменения со стороны слизистой оболочки желудка и кишечника, вплоть до их прободения, панкреатит, анемию, кахексию, аллергический дерматит и другие осложнения, в частности острую обтурационную тонко- или толстокишечную непроходимость [7, 9, 12, 14, 15], наблюдается малигнизация язвы желудка при безоарах, а также сочетание безоаров желудка с карциномой. Формируясь в крупные камни и перемещаясь в тонкую кишку, безоары могут стать причиной рецидивирующей кишечной непроходимости, вплоть до полной закупорки кишки. У некоторых больных периодичность обострения заболевания принимается за пищевое отравление. У детей при безоарах желудка иногда появляются отеки, гипопротейнемия, обусловленные метаболическими нарушениями, недостаточной абсорбцией фолиевой кислоты и витамина *B12*, бурным размножением бактерий в верхних отделах тонкой кишки [4, 8, 11]. Помимо этого, в литературе имеются сообщения об инвагинации, механической желтухе, энтеропатии с белковой дистрофией и даже о смертельном исходе, как осложнениях нераспознанного *трихобезоара* [11, 12, 15, 18].

В диагностике безоаров ЖКТ ведущее место отводится рентгенологическому методу исследования [2, 5]. В то же время, в связи с редкостью данной патологии, возможны диагностические ошибки при диагностике и лечении таких больных.

Цель исследования – изучить возможности рентгенологической диагностики у больных с безоарами в желудочно-кишечном тракте и при различных осложнениях у этой категории больных.

Материалы и методы исследования. Обследовано 16 пациентов (мужчин – 9, женщин – 7) с безоарами в ЖКТ, в том числе 10-ти взрослых и 6-ти детей. Безоары локализовались у 10-ти больных в желудке, у 3-х – в двенадцатиперстной кишке, у 2-х – в тонкой (в результате миграции безоаров и развития клиники рецидивирующей кишечной непроходимости) и у 1-го – в дивертикуле Меккеля. У 8-ми больных были фитобезоары, у 5-ти – *трихобезоары*, у 2-х – *себобезоары*, у 1-го – *шеллакобезоары*.

Всем пациентам была выполнена обзорная рентгенография и *ультразвуковое исследование (УЗИ)* органов брюшной полости, 14-ти – *фиброзоэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС)*, в ряде случаев с попыткой удаления безоаров, 13-ти – *мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)* и *магнитно-резонансная томография (МРТ)*. В 11-ти случаях было проведено оперативное лечение (под рентгеновским контролем).

Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки включало в себя просвечивание и серийную рентгенографию (обзорную и прицельную), и, в зависимости от диагностической задачи, вначале производилось без применения контрастных средств, а затем с использованием контрастных препаратов или в условиях двойного контрастирования. Обзорные рентгенограммы выполнялись в вертикальном и горизонтальном положении пациента в прямой, боковой и косых проекциях при задержанном дыхании. После выполнения обзорной рентгенографии органов брюшной полости для оценки пассажа содержимого по ЖКТ и улучшения транзита одиночного инородного тела осуществляются пероральное применение суспензии бариевой взвеси (в расчете 1 пакет сульфата бария на 200 мл – на 1 стакан теплой воды). При контрастировании исследуют положение, форму, размеры, смещаемость, рельеф слизистой оболочки и функцию органа.

Результаты и их обсуждение. Клинический диагноз основывался прежде всего на сборе жалоб и анамнеза. Клиническая картина при безоарах зависит от их природы, локализации (желудок, двенадцатиперстная, тонкая и подвздошная кишки), размеров, давности образования, а также от нервно-психического состояния больных и осложнений, связанных с безоаром и осложнений, связанных с ними. Обычно в первое время симптомов мало: безоар может длительное время находиться в желудке, не вызывая особых нарушений, сопровождаясь лишь снижением массы тела.

Как правило, больные жаловались на тошноту, отрыжку с дурным запахом, понижение аппетита, рвоту, ощущение постоянной тяжести и, в ряде случаев, – тупой боли в эпигастральной области, общую слабость, анорексию, снижение массы тела, анемию и гипотрофию различной степени. У пациентов младшего возраста нередко появляются отеки, гипопротейнемия, анемия, обусловленные метаболическими нарушениями, недостаточной абсорбцией фолиевой кислоты и витамина *B12*, бурным размножением бактерий в верхнем отделе тонкой кишки.

Заболевание может протекать волнообразно, периодически обостряясь по мере накопления безоаров в желудке и затихая после эвакуации их в двенадцатиперстную кишку или с рвотными массами наружу. Дети с безоарами в ЖКТ отставали в физическом развитии. Иногда больные ощущают перекатывание «мяча» в желудке. При пальпации патологическое образование в желудке обычно легко смещается в широких пределах. При миграции безоара или его фрагмента в тонкую кишку появлялись схваткообразные боли в животе, многократная рвота, задержка стула и газов.

У 11-ти пациентов наличие безоаров привело к кишечной непроходимости, у 7-ми имел место панкреатит, у 5-ти – язвенно-некротические изменения слизистой желудка, у 4-х – белковая дистрофия.

Рентгенологическое исследование органов ЖКТ обязательно включало в себя просвечивание и серийную рентгенографию (обзорную и прицельную) и производили его сначала без применения *контрастных средств* – (КС), затем с их использованием или в условиях двойного контрастирования. Обзорные рентгенограммы выполнялись в вертикальном и горизонтальном положениях пациента в прямой, боковой и косых проекциях при задержанном дыхании. Радиационная безопасность пациентов обеспечивалась путем минимизации времени экспозиции, соблюдением необходимого расстояния между пациентом и источником рентгеновского излучения, использованием защитных экранирующих устройств. При рентгенологическом исследовании ЖКТ с барием в полости желудка определяется неомогенный дефект наполнения (один или несколько) округлой или овальной формы – образование с четкими контурами, обтекаемое контрастным веществом, не сообщающееся со стенкой желудка, хорошо смещаемое при надавливании тубусом рентгеновского аппарата из области синуса желудка до кардиальной части. При этом контрастная масса обволакивает безоар со всех сторон и делает его видимым; дефекта наполнения на стенках желудка нет, опухолевидное образование подвижное, смещаемое. При фиксации безоаров к стенке желудка их смещаемость была ограничена, крупные безоары практически не смещаются при исследовании (рис. 2а и 2б). Для них также характерно уменьшение в размерах газового пузыря желудка, контрастная масса обтекает выявляемое в просвете желудка образование тонкой струей. В определенных случаях рентгенография дает тень округлого тела в просвете желудка или кишечника и способствует установлению точного диагноза. Складки слизистой оболочки обычно не изменены. Полностью сохраняется эластичность и сократительная способность стенки желудка и ее перистальтическая активность, что имеет решающее значение в дифференциальной диагностике со злокачественными опухолями, а также своевременного выявления сопутствующих осложнений. При компьютерной томографии в просвете желудка определялось заполняющее его образование, неоднородной плотности, сложной слоистой структуры.



Рис. 1. Рентгенограмма желудка (на пневморельефе в просвете желудка по малой кривизне определяется дополнительная тень – безоар)

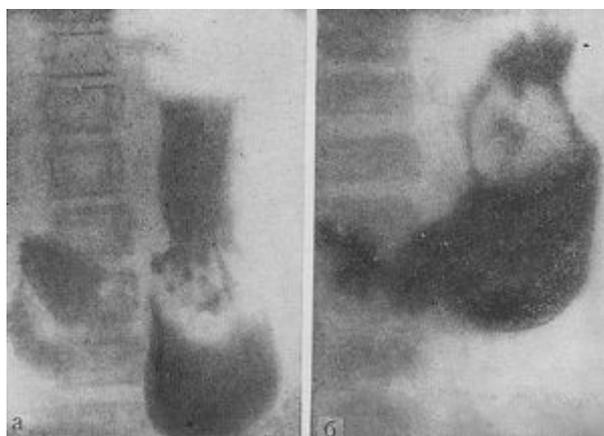


Рис. 2. Рентгенограммы желудка ребенка 11 лет. а – дефект наполнения в области тела желудка; б – смещение дефекта наполнения вверх при пальпации

Так, у 7-ми пациентов имелись рентгенологические признаки, характерные для непроходимости кишечника. При bezoарах, сместившихся в кишечник и вызвавших острую кишечную непроходимость, на обзорной рентгенограмме выявляются чаши Клойбера, а после перорального приема сульфата бария определялись нарушение его пассажа с задержкой продвижения, дефекты наполнения в просвете кишки овальной формы, чаще сетчатого строения. Все это потребовало проведения дополнительных методов исследования (ФЭГДС, МСКТ-энтерографию и др.).

При УЗИ в полости желудка лоцировалось гиперэхогенное объемное образование, нередко с неровными контурами, дающее позади себя акустическую тень, индифферентное к стенке желудка. Стенки желудка могут быть утолщены, но равномерно и незначительно, в отличие от рака желудка, при котором отмечается значительное утолщение стенки.

В ряде сложных случаев (при подозрении на нарушение целостности стенок кишечника и желудка) пациентам проводилась МСКТ и ее различные методики (например, МСКТ-энтерография). При этом, в полости желудка, иногда и двенадцатиперстной кишке, определялось неоднородное опухолевидное образование сложной слоистой структуры с четкими контурами.

У 8-ми пациентов МРТ позволила провести дифференциальный диагноз bezoаров с другими патологическими процессами, злокачественными новообразованиями и др.

Наши данные подтверждают, что наиболее точный способ диагностики bezoаров – эндоскопическое исследование, которое позволяет практически у всех больных установить не только правильный диагноз bezoара – т.е., оценить их форму, размеры, характер и консистенцию, но и определить состояние слизистой оболочки желудка, выявить сопутствующее заболевание желудка и 12-перстной кишки. В ряде случаев ($n=5$), при наличии bezoара, ФЭГДС завершилась его извлечением.

У 11-ти пациентов по поводу bezoаров желудка было выполнено оперативное вмешательство, причем во всех случаях на рентгенограммах с барием было видно образование, обтекаемое контрастным веществом – дефекта наполнения на стенках желудка нет, опухолевидное образование – подвижное, смещаемое, не сообщающееся со стенкой желудка. Во всех случаях в послеоперационном периоде проводилась рентгенодиагностика, у 8-ти были проведены МСКТ или МРТ. Хирургическое лечение было проведено 6-ти больным с тонкокишечной непроходимостью, обусловленной bezoарами, так как консервативная терапия оказывалась неэффективной. При этом, на обзорных рентгенограммах выявлялись чаши Клойбера, а после перорального приема сульфата бария, определялось нарушение его пассажа с задержкой продвижения, дефекты наполнения в просвете кишки овальной формы, чаще сетчатого строения.

Результаты проведенных исследований, позволили разработать алгоритм дифференциальной диагностики пациентов с bezoарами ЖКТ, а именно: анамнез, клинические проявления, биохимия крови, УЗИ и рентгенологическое исследование органов ЖКТ (вначале – рентгенография обзорная и прицельная, а затем с применением КС), при необходимости – МРТ и МСКТ (в частности, МСКТ-энтерография), далее фиброэзофагогастродуоденоскопия (с возможным извлечением bezoара) и диагностическая лапароскопия, также с возможным его удалением (рис. 3а, б).



Рис. 3а. Рентгенограмма bezoара желудка



Рис. 3б. Эндоскопическая картина безоара желудка

Наши данные показывают, что, как только поставлен диагноз безоара, необходимо оперативное вмешательство, позволяющее предотвратить такие осложнения, как непроходимость, кровотечение, изъязвление, перфорация, перитонит, и постепенно справиться в последующем с гипотрофией. Во время операции необходимо провести ревизию кишечника, в котором могут быть отдельные комки волос.

Таким образом, решающая роль в диагностике безоаров, и выяснении причины их фиксации в тонком кишечнике принадлежит полипозиционному рентгенологическому исследованию, в том числе и с использованием контрастных средств. Необходимо отметить, что сочетание УЗИ и рентгенологических исследований во многих случаях являются одними из наиболее информативных и доказательных диагностических методов и основополагающими помощниками при дифференциальной диагностике и постановке клинического диагноза.

Для диагностики и дифференциальной диагностики безоаров необходимо комплексное применение рентгенологических, ультразвуковых, эндоскопических методов исследования, а при необходимости – МРТ и МСКТ (в частности, МСКТ-энтерографии), что, безусловно, в настоящее время является «золотым стандартом» в диагностике безоаров.

Литература

1. Антонова Е.В., Холостова В.В., Халафов Р.В. Случай длительного нахождения инородных магнитных тел в желудке // *Детская хирургия*. 2013. №2. С. 52–53.
2. Бабаева А.А. Лучевая диагностика безоаров в желудочно-кишечном тракте // *Терапевт*. 2015. № 11–12. С. 49–60
3. Бабаева А.А. Множественные инородные тела желудочно-кишечного тракта (клиническое наблюдение) // *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал)*. 2014. № 1. Публикация 2–92. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4876.pdf> (дата обращения 01.10.2014). DOI:10.12737/6009.
4. Джулай Г.С. Безоары пищеварительного тракта. Пугающие находки // *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014. Т. 12, вып. 1. С. 4–42.
5. Ионов Д.В. Диагностика и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей: дисс. к. мед. наук. М., 2015. 133 с.
6. Мкртычева Т.Э., Саламаха А.П., Шахзадьянц А.А., Чепурной Г.И. Трихобезоар подвздошной кишки // *Детская хирургия*. 2004. № 4. С. 48
7. Сацукевич В.Н., Казьмин И.А., Ложкевич А.А., Теремков В.К. Фитобезоар желудка как причина тонкокишечной непроходимости // *Хирургия*. 2003. № 9. С. 49–50.
8. Соколов Ю.Ю., Давидов М.И. Безоары желудочно-кишечного тракта у детей // *Педиатрия*. 2010. № 2. С. 60–65.
9. Хутиев Ц.С., Кундухова Э.Р., Тохсыров А.В. Безоары и гигантские язвы желудка, ассоциированные с хеликобактер пилори // *Хирургия*. 1999. № 3. С. 28–31
10. Andrus C.H., Ponsky J. L. Bezoars: classification, pathophysiology, and treatment // *Am. J. Gastroenterol*. 1988. Vol. 83. P. 476–478.
11. Hossenbocus A., Colin-Jones D.G. Trichobezoar, gastric polyposis, protein losing enteropathy and steatorrhea // *Gut*. 1973. Vol. 14. P. 130–132.
12. Mehta M.H., Patel R.V. Intussusception and intestinal perforations caused by multiple trichobezoars. // *J Pediatr Surg*. 1992. Vol.27. P. 1234–1235.

13. Naik S., Gupta V., Naik S., Rangole A. Rapunzel syndrome reviewed and redefined // *Digestive Surg.* 2007. V. 24, № 3. P. 157–161.
14. Shawis R.N, Doig C.M. Gastric trichobezoar with Transient pancreatitis // *Arch Dis Child.* 1984. Vol. 59. P. 994–995.
15. Schreiber H., Filston H.C. Obstructive jaundice due to Gastric trichobezoar // *J Pediatr Surg.* 1976. Vol. 11. P. 103–104
16. Vaughan E.D. Jr, Sawyers J.L., Scott H.W. Jr. The Rapunzel syndrome. An unusual complication of intestinal bezoar // *Surgery.* 1968. Vol. 63. P. 339–343.
17. Velitchkov N.G., Grigorov G.I., Losanoff J.E. Ingested foreign bodies of the gastrointestinal tract: retrospective analysis of 542 cases // *World J. Surg.* 1996. Vol. 20(8). P. 1001.
18. Ventura D.E., Herbella F.A.M., Schettini S.T., Deimonte C. Rapunzel syndrome with a fatal outcome in a neglected child // *J. Pediatr. Surg.* 2005. Vol. 40. P. 1665–1667.

References

1. Antonova EV, Kholostova VV, Khalafov RV. Sluchay dlitel'nogo nakhozhdeniya inorodnykh magnitnykh tel v zheludke [The case of a prolonged stay of foreign magnetic bodies in the stomach]. *Detskaya khirurgiya.* 2013;2:52-3. Russian.
2. Babaeva AA. Luchevaya diagnostika bezoarov v zheludочно-kishechnom trakte [Radiotherapy of bezoars in the gastrointestinal tract]. *Terapevt.* 2015;11-12:49-60. Russian.
3. Babaeva AA. Mnozhestvennye inorodnye tela zheludочно-kishechnogo trakta (klinicheskoe nablyudenie) [Multiple foreign bodies of the gastrointestinal tract (clinical observation)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2014 [cited 2014 Oct 01];1 [about 6 p.]. Russian. Available from:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4876.pdf>. DOI:10.12737/6009.
4. Dzhulay GS. Bezoary pishchevaritel'nogo trakta. Pugayushchie nakhodki [Bezoars of the digestive tract. Scary Finds]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014;12(1):4-42. Russian.
5. Ionov DV. Diagnostika i lechnaya taktika pri inorodnykh telakh zheludочно-kishechnogo trakta u detey [Diagnosis and treatment tactics for foreign bodies of the gastrointestinal tract in children] [dissertation]. Moscow; 2015. Russian.
6. Mkrtycheva TE, Salamakha AP, Shakhzad'yants AA, Chepurnoy GI. Trikhobezoar podvzdoshnoy kishki [Trichobezoar ileum]. *Detskaya khirurgiya.* 2004;4:48. Russian.
7. Satsukevich VN, Kaz'min IA, Lozhkevich AA, Teremkov VK. Fitobezoar zheludka kak prichina tonkokishechnoy neprokhodimosti [Phytobezoar of the stomach as the cause of small intestinal obstruction]. *Khirurgiya.* 2003;9:49-50. Russian.
8. Sokolov YY, Davidov MI. Bezoary zheludочно-kishechnogo trakta u detey [Bezoars of the gastrointestinal tract in children]. *Pediatriya.* 2010;2:60-5. Russian.
9. Khutiev TS, Kundukhova ER, Tokhsyrov AV. Bezoary i gigantskie yazvy zheludka, assotsiirovannye s khelikobakter pilori [Bezoars and giant stomach ulcers associated with Helicobacter pylori]. *Khirurgiya.* 1999;3:28-31. Russian.
10. Andrus CH, Ponsky JL. Bezoars: classification, pathophysiology, and treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 1988;83:476-8.
11. Hossenbocus A, Colin-Jones DG. Trichobezoar, gastric polyposis, protein losing enteropathy and steatorrhea. *Gut.* 1973;14:130-2.
12. Mehta MH, Patel RV. Intussusception and intestinal perforations caused by multiple trichobezoars. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1234-5.
13. Naik S, Gupta V, Naik S, Rangole A. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Digestive Surg.* 2007;24(3):157-61.
14. Shawis RN, Doig CM. Gastric trichobezoar with Transient pancreatitis. *Arch Dis Child.* 1984;59:994-5.
15. Schreiber H, Filston HC. Obstructive jaundice due to Gastric trichobezoar. *J Pediatr Surg.* 1976;11:103-4
16. Vaughan ED Jr, Sawyers JL, Scott HW Jr. The Rapunzel syndrome. An unusual complication of intestinal bezoar. *Surgery.* 1968;63:339-43.
17. Velitchkov NG, Grigorov GI, Losanoff JE. Ingested foreign bodies of the gastrointestinal tract: retrospective analysis of 542 cases. *World J. Surg.* 1996;20(8):1001.
18. Ventura DE, Herbella FAM, Schettini ST, Deimonte C. Rapunzel syndrome with a fatal outcome in a neglected child. *J. Pediatr. Surg.* 2005;40:1665-7.

Библиографическая ссылка:

Бабаева А.А. Рентгенологическая диагностика безоаров в желудочно-кишечном тракте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-12.pdf> (дата обращения: 07.09.2017). DOI: 10.12737/article_59b9125dcacf22.32914503.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВАРИАНТОВ ЛОКАЛЬНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ
ПРИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ ДОРСОПАТИЯХ**

Л.Г. АГАСАРОВ, О.С. ДАВЬЯН

Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, ул. Летниковская, д. 5, Москва, 113114, Россия

Аннотация. Значимость проблемы дорсопатий определяется отчетливым «омоложением» процесса, распространенностью и длительностью формируемой временной нетрудоспособности. Другой их отличительной чертой является резистентность к общепринятой терапии, что определяет естественное внимание к иным вариантам коррекции и в первую очередь – физическим. Среди последних выделяется локальная озонотерапия, характеризующаяся переплетением нескольких лечебных звеньев. Удивительно, но в литературе отсутствуют указания на известную близость этой техники фармакопунктуре – методу, при котором в точки рефлексотерапии вводят лекарственные средства. Здесь также необходимо отметить и сходство лечебных механизмов – как результат сложения собственно рефлекторного и специфического влияния, в данном случае – за счет озона. Исходя из этого, нами выдвинуто предположение о высокой результативности нового подхода к озонотерапии, базирующегося на акупунктурных принципах, что и определило выполнение данного исследования.

Под наблюдением находилось 90 пациентов в возрасте от 28 до 55 лет, получавших комплексное лечение в амбулаторных условиях по поводу затянувшегося обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне. При обследовании контингента выполняли неврологический, психологический и электрофизиологический анализ. Путем рандомизации было выделено 3 группы больных, базовой для которых являлась медикаментозно-ортопедическая терапия. Помимо этого, в двух первых (основных) группах использовали подкожные инъекции озонкислородной смеси. В 1-ой группе их проводили стандартно, вводя газ в паравертебральные и в алгические зоны, тогда как во 2-ой – по принципам акупунктуры, стимулируя, помимо указанных, «сосудистые» точки голеней и стоп. В группе контроля воздействие было представлено базовым комплексом.

В результате, на уровне достоверности, установлено терапевтическое преимущество обеих схем озонотерапии над базовым комплексом. Так, в этих группах положительные сдвиги (суммация «значительного улучшения» и «улучшения») были выявлены в 69-73 наблюдений, тогда как в группе контроля – в 49%. Однако в основных группах отмечены различия в скорости наступления устойчивого эффекта, фиксируемого в 1-ой группе в среднем на 7-ой процедуре, а во 2-ой – на 6-ой. Помимо этого, редукция вазо-рефлекторных нарушений в группах различалась, отмечаясь в 50% и 75% наблюдений соответственно. Сдвиги клинических характеристик соответствовали изменениям объективных параметров, с известным приоритетом озонотерапии, выполняемой по принципам акупунктуры.

Катамнестическая оценка, выполненная через 6 месяцев, отразила изменения в достигнутых результатах. Рецидивы дорсопатии в группе контроля были отмечены у 32% больных, тогда как в других группах в 21 и 18% наблюдений соответственно, причем во 2-ой группе они протекали в более «мягкой» форме. Кроме того, только у пациентов этой группы в целом сохранился достигнутый положительный сосудистый эффект.

Таким образом, впервые отмечено, что в случае выполнения озонотерапии по акупунктурным принципам наблюдается достижение быстрого и устойчивого терапевтического результата.

Ключевые слова: дорсопатии, озонотерапия, акупунктура, рефлексотерапия, фармакопунктура, психологическое тестирование, термография, реовазография.

**COMPARATIVE EVALUATION OF THE VARIANTS OF LOCAL OZONOTHERAPY
FOR LUMBLY-CROSS DORSOPATHIES**

L.G. AGASAROV, O.S. DAVYAN

Professional Association of Reflexotherapists, ul. Letnikovskaya, d. 5, Moscow, 113114, Russia

Abstract. The importance of the problem of dorsopathy is determined by the clear "rejuvenation" of the process, the prevalence and duration of the temporary disability that is being formed. Another distinguishing feature is resistance to conventional therapy which determines the natural attention to other variants of correction and, first of all, physical. Among the latter the local ozonotherapy is distinguished, characterized by the intertwining of several therapeutic links. Surprisingly, there is no indication in the literature of a known similarity of this technique to pharmacopuncture, a method in which drugs are injected into reflexotherapy points. It is also

necessary to note the similarity of therapeutic mechanisms as a result of the addition of the actual reflex and specific influence, in this case - due to ozone. Proceeding from this, we put forward the assumption of high effectiveness of the new approach to ozonotherapy based on acupuncture principles which determined the implementation of this study.

90 patients aged 28-55 years were under observation and received complex treatment in outpatient settings for prolonged exacerbation of dorsopathy at the lumbosacral level. Neurological, psychological and electrophysiological analysis was performed during the examination of the contingent. By randomization, 3 groups of patients were identified, the base for whom was medical-orthopedic therapy. In addition, the first two (major) groups used subcutaneous injections of the ozone-oxygen mixture. In the 1st group they were administered as standard injecting gas into the paravertebral and into the algic zones, while in the 2nd group - according to the principles of acupuncture, stimulating in addition to the indicated, "vascular" points of the shins and feet. In the control group, the impact was represented by the basic complex.

As a result at the level of reliability, the therapeutic advantage of both schemes of ozonotherapy over the basic complex was established. Thus, in these groups, positive shifts (summation of "significant improvement" and "improvement") were detected in 69-73 cases, while in the control group – in 49%. However, in the main groups there are differences in the rate of onset of a stable effect fixed in the 1st group on the average at the 7th procedure, and in the 2nd group – on the 6th procedure. In addition, the reduction of vasoreflex disorders in the groups was different being noted in 50% and 75% of the observations, respectively. Shifts of clinical characteristics corresponded to changes in objective parameters with a well-known priority of ozonotherapy performed according to the principles of acupuncture.

The follow-up assessment carried out after 6 months reflected changes in the results achieved. Relapses of dorsopathy in the control group were observed in 32% of patients, whereas in the other groups in 21 and 18% of cases, respectively, and in the second group they proceeded in a more "mild" form. In addition, only the patients of this group as a whole maintained the achieved positive vascular effect.

For the first time it was noted that in the case of ozonotherapy based on acupuncture principles a rapid and sustained therapeutic result is achieved.

Key words: dorsopathy, ozonotherapy, acupuncture, reflexology, pharmacopuncture, psychological testing, thermography, rheovasography.

Введение. В череде актуальных вопросов, стоящих перед восстановительной медициной, выделяется тема внедрения в практику новых результативных методов лечения пациентов с распространенными хроническими заболеваниями [1, 6]. Выдвинутый тезис прямо соотносится с проблемой дорсопатий (вертеброгенных синдромов), составляющих практически половину от всех заболеваний нервной системы [3-5]. Значимость данного процесса определяется его «омоложением», распространенностью и характерной длительной временной нетрудоспособностью. Другой отличительной чертой, особенно в случае превалирования сосудистого компонента, является резистентность к общепринятой терапии [4, 5]. Этот факт определяет повышенное внимание к иным вариантам коррекции, в первую очередь, – физическим [1].

Среди последних выделяется техника озонотерапии, характеризующаяся переплетением нескольких лечебных звеньев. В частности, в случае парентерального применения медицинского озон, нормализуя уровень кожной микроциркуляции, обеспечивает противовоспалительный и анальгезирующий эффект. В качестве примера, региональная озонотерапия при вертеброгенных корешковых синдромах способствует значительному улучшению состояния в 50% наблюдений.

Однако представляется странным отсутствие в литературе указаний на известную близость этой техники фармакопунктуре - методу, при котором в точки рефлексотерапии вводят лекарственные средства [1, 5]. В этом плане прослеживается сходство и в разворачиваемых лечебных механизмах – как результат сложения собственно рефлекторного и специфического влияния, в данном случае – за счет озона. Исходя из этого, нами выдвинуто предположение о высокой результативности нового подхода к озонотерапии, базирующегося на акупунктурных принципах, что и определило выполнение данного исследования.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 90 пациентов (41 женщина и 49 мужчин) в возрасте от 28 до 55 лет, получавших комплексное лечение в амбулаторных условиях по поводу затянувшегося обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне.

В ходе обследования больных применяли следующие методы: неврологический; психопатологический – путем применения тестов «многостороннего исследования личности» (МИЛ) и «самочувствия-активности-настроения» (САН); электрофизиологический, с использованием методов термо- и реовазографии нижних конечностей. Термографические характеристики заинтересованных областей конкретизировали с помощью прибора «AGA-782» фирмы «AGEMA». Уровень пульсового кровенаполнения нижних конечностей оценивали посредством тетраполярной реовазографии (аппарат «Биосет-6001»), фиксируя отдельные качественные и количественные показатели.

Методы лечения. Пациенты были разделены на три рандомизированные группы, в которых базовое воздействие было представлено минимальным приемом медикаментов, преимущественно НПВС, сегментарным массажем и курсом магнитотерапии, состоящим из 10 процедур.

Помимо базовой терапии, в двух первых (основных) группах использовали внутривенные инъекции озонотерапевтической смеси. В 1-ой группе ее вводили по стандартной схеме, а именно в паравертебральные и в алгические зоны, тогда как во 2-ой – по принципам акупунктуры, стимулируя, помимо указанных, и симметричные «сосудистые» точки (*F2,3, RP6*) в области голени и стоп. Технически иглу 13 мм вводили на полную длину под углом в 90 градусов, при концентрации озонотерапевтической смеси 2,0 мг/л и объеме 1 мл. В 3-ей, группе контроля, воздействие было представлено указанным базовым комплексом.

Курс обеих схем озонотерапии был рассчитан на 10 процедур, проводимых ежедневно. Результативность терапии оценивали по следующим позициям: «значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта», «ухудшение». Статистическому анализу подвергали ряд клинических и инструментальных характеристик, с применением параметрических и непараметрических методов исследования в рамках программы *Statistica for Windows v. 7*.

Результаты и их обсуждение. В результате неврологического анализа было отмечено абсолютное превалирование рефлекторных над компрессионными синдромами, установленными в 74 и 16 наблюдениях соответственно. При этом клинический диагноз был подтвержден рентгенографически и томографически.

По данным психологического обследования у подавляющего большинства (83%) лиц прослеживались изменения в психической сфере, варьирующие от умеренной «эмоциональной напряженности» до астенизации выраженной степени. Представленные характеристики нашли отражение в усредненном профиле МИЛ, отличающегося отчетливым пиком по I-ой шкале (в пределах 75 T-баллов, $p < 0,05$ по отношению к контролю) и менее выраженным подъемом по VI-VIII позициям теста. Также характерным было снижение показателей теста САН, в большей степени «самочувствия», – в среднем до 38 единиц ($p < 0,05$ в сравнении с контролем).

В 78 (86,6%) наблюдениях, ориентируясь на клинические проявления, было установлено превалирование вазоспастического компонента заболевания. У данных пациентов отмечались зоны гипертермии в проекции пояснично-крестцового отдела позвоночника ($\Delta t 1,35 \pm 0,16^\circ C$) и, напротив, гипотермии на периферии, преимущественно со стороны боли. Падение при этом температуры в дистальном направлении ($\Delta t 1,3 \pm 0,05^\circ C$) косвенно подтверждало спастический характер сосудистых реакций. Эти изменения согласовывались с показателями реограмм в виде асимметрии кровенаполнения голени и стоп, при достоверно сниженном *реографическом индексе* (РИ) голени на стороне боли до $0,04 \pm 0,004$ Ом.

Представленные данные, отражающие переплетение собственно вертебрального, психопатологического и сосудистого звеньев, позволили перейти к сравнительной оценке корригирующих технологий. Непосредственно по завершению лечения в двух первых группах отмечены сопоставимые положительные результаты, достоверно превосходящие показатели группы контроля. Так, если в обеих группах озонотерапии положительные сдвиги (суммация «значительного улучшения» и «улучшения») были выявлены в 69-73 наблюдений, то в группе контроля – в 49% (табл. 1). Отмеченный при этом один случай ухудшения в 1-ой группе был, по нашему мнению, обусловлен особенностью протеканием заболевания, а не следствием лечебного воздействия.

Таблица 1

Сравнительная результативность лечения в группах (в %)

Группы	Результат								
	Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1-ая	10	33,3	11	36,6	8	26,6	1		
2-ая	12	40	10	33,3	8	26,6	-	-	
3-ья	7	23,3	8	26,6	15	50	-	-	
Критерий Пирсона χ^2		$\chi^2_{1,2}=1,69 (p>0,05)$		$\chi^2_{1,3}=10,2 (p<0,05)$		$\chi^2_{2,3}=11,7 (p<0,05)$			

Терапевтическое преимущество подходов, применяемых в основных группах, проявлялось в более выраженном (по сравнению с базовым комплексом) купировании неврологической симптоматики. При этом более «податливыми» к лечебному воздействию оказались рефлекторные состояния. Однако в самих группах озонотерапии прослеживались различия, касающиеся, в первую очередь, скорости наступления устойчивого эффекта, выявляемого в 1-ой группе в среднем через 7,5 инъекций газовой смеси, а во 2-ой – через 6,2 процедуры. Помимо этого, клинически выявляемая редукция вазо-рефлекторных на-

рушений в группах различалась, отмечаясь в 50% и 75% наблюдений соответственно. Таким образом, во 2-ой группе, где озонотерапию выполняли по принципам акупунктуры, благоприятные сдвиги сосудистого фона прослеживались в 1,5 раза чаще.

Изменения психического статуса больных в значительной степени зависели от уровня достигаемого неврологического эффекта. Соответственно, благоприятные сдвиги чаще наблюдались в группах озонотерапии. Здесь, параллельно с редукцией болевых и других неврологических проявлений, на снижение аффективной напряженности, раздражительности, утомляемости указывали 68% больных – против 33% наблюдений в группе контроля. Представленные клинические данные были подтверждены в ходе психологического тестирования. Анализ теста МИЛ пациентов основных групп отразил падение ($p < 0,05$) усредненного исходного пика по 1-ой шкале и более благоприятное расположение позиций в правой части графика. Параллельно прослеживалось повышение усредненных показателей САН.

Сдвиги электрофизиологических характеристик в целом соответствовали динамике клинических показателей. Т.е., если в основных группах (причем во 2-ой – отчетливее) уровень термоасимметрии в области голени достоверно снижался, то группе контроля данный показатель изменялся незначительно. Количественные характеристики данного исследования приведены в табл. 2.

Таблица 2

Сопоставимые изменения термоасимметрии голени больных ($M \pm m$)

Группы больных	Выраженность асимметрии ($\Delta t^{\circ}C$)	
	Исходно	После лечения
1-ая	1,28±0,10	0,78±0,09*
2-ая	1,28±0,10	0,71±0,11*
3-ья	1,27±0,13	1,18±0,12

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) изменений

В ответ на применение обеих техник озонотерапии выявлено улучшение и реографических характеристик (РИ – достоверно) голени и стоп, тогда как в группе контроля сохранение «сосудистых» жалоб ассоциировалось с незначительными изменениями реограмм (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей реовазограмм голени больных ($M \pm m$)

Группы	Показатели					
	РИ (Ом)		ДИ		ВП (с)	
	До	После	До	После	До	После
1-ая	0,044±0,005	0,062±0,006*	0,35±0,05	0,37±0,07	0,12±0,006	0,11±0,008
2-ая	0,045±0,006	0,062±0,007*	0,35±0,06	0,36±0,06	0,12±0,008	0,11±0,01
3-ья	0,044±0,007	0,049±0,007	0,34±0,06	0,35±0,08	0,12±0,009	0,12±0,01
Контроль	0,07±0,01		0,39±0,06		0,09±0,007	

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) изменений

Таким образом, по завершению лечения установлено преимущество групп озонотерапии над стандартным воздействием, с известным превосходством акупунктурной схемы в плане скорости достижения эффекта и регрессе нейро-сосудистых сдвигов.

Катамнестическая оценка, выполненная через 6 месяцев, отразила определенные изменения в достигнутых результатах. В частности, рецидивы дорсопатии в группе контроля были отмечены у 32% больных. В основных группах обострения прослеживались в меньшем числе случаев (21 и 18% соответственно), причем во 2-ой группе они протекали в более «мягкой» форме. При этом у пациентов 1-ой группы отмечалось усиление выраженности вазо-спастических реакций, тогда как в 2-ой группе положительный сосудистый эффект в целом сохранялся. Соответственно, именно в данной группе характеристики термо- и реовазограмм были более стабильны.

Согласно представленным данным, скорость формирования и стабильность положительных сдвигов связана с особенностями примененных схем озонотерапии. Сама целесообразность использования данного подхода при дорсопатиях подтверждена рядом исследований, однако нами впервые отмечено, что в случае выполнения озонотерапии по акупунктурной схеме наблюдается достижение быстрого и

устойчивого терапевтического результата. Объяснение этому факту лежит в плоскости потенцирования рефлекторных и специфических эффектов, характерных для предложенного корректирующего варианта.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях. Учебное пособие. 2-е. изд. М., 2010. 95 с.
2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.
3. Агасаров Л.Г., Соколова Т.Е., Кишиневский Е.В., Петров А.В. Сравнительный анализ анальгетических и других характеристик инвазивных методов рефлексотерапии // Лечащий врач. 2017. №5. С. 29–33.
4. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы. М., 2005. 463 с.
5. Путилина Н.Е. Фармакопунктура как метод оптимального применения комплексного гомеопатического препарата Дискус композитум в восстановительной коррекции нейровертеброгенных синдромов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001. 21 с.
6. Радзиевский С.А., Бобровницкий И.П., Солодовникова Т.С., Агасаров Л.Г., Бокова И.А., Орехова Э.М., Кончугова Т.В., Лукьянова Т.В. Адаптивные механизмы кардио- и сосудопротекторного действия рефлексотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013. №1. С. С. 55–59.

References

1. Agasarov LG. Tekhnologii vosstanovitel'nogo lecheniya pri dorsopatiyakh [Technologies of restorative treatment with dorsopathies]. Uchebnoe posobie. 2-e. izd. Moscow; 2010. Russian.
2. Agasarov LG. Farmakopunktura [Farmakopunktura]. Moscow; 2015. Russian.
3. Agasarov LG, Sokolova TE, Kishinevskiy EV, Petrov AV. Sravnitel'nyy analiz analgeticheskikh i drugikh kharakteristik invazivnykh metodov refleksoterapii [Comparative analysis of analgesic and other characteristics of invasive reflexotherapy methods]. Lechashchiy vrach. 2017;5:29-33. Russian.
4. Popelyanskiy YYu. Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy [Diseases of the peripheral nervous system]. Moscow; 2005. Russian.
5. Putilina NE. Farmakopunktura kak metod optimal'nogo primeneniya kompleksnogo gomeopaticheskogo preparata Diskus kompozitum v vosstanovitel'noy korrektsii neyrovertebrogennykh sindromov [Pharmacopuncture as a method of optimal application of the complex homeopathic preparation Diskus compositum] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2001. Russian.
6. Radzievskiy SA, Bobrovnitskiy IP, Solodovnikova TS, Agasarov LG, Bokova IA, Orekhova EM, Konchugova TV, Luk'yanova TV. Adaptivnye mekhanizmy kardio- i sosudoprotektornogo deystviya refleksoterapii [Adaptive mechanisms of cardio- and vasoprotective action of reflexotherapy]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2013;1:55-9. Russian.

Библиографическая ссылка:

Агасаров Л.Г., Давьян О.С. Сравнительная оценка вариантов локальной озонотерапии при пояснично-крестцовых дорсопатиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-13.pdf> (дата обращения: 12.09.2017). DOI: 10.12737/article_59b9134d9bd369.54135132.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СУПРЕССОРА ЦИТОКИНОВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ *SOCS4* С ОТДЕЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ, РЕГУЛИРУЮЩИМИ ПРОЛИФЕРАЦИЮ И КЛЕТочНУЮ ГИБЕЛЬ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

И.В. ТЕРЕХОВ, О.В. ГУК, С.С. БОНДАРЬ, В.К. ПАРФЕНЮК

Тульский государственный университет, ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия

Аннотация. Несмотря на важную роль *JAK/STAT/SOCS*-сигнального пути в обеспечении клеточной реактивности на различные сигналы внешней среды, роль и взаимосвязи супрессоров цитокиновой сигнализации, в частности, протеина *SOCS4*, с регуляторными и эффекторными молекулами, контролирующими пролиферацию и клеточную смерть, исследовано недостаточно полно.

Цель исследования изучение характера взаимосвязи содержания в мононуклеарных клетках периферической крови супрессора цитокиновой сигнализации *SOCS4* и регуляторов пролиферации и клеточной гибели.

Материал и методы исследования. В ядерно-цитоплазматических лизатах мононуклеарных клеток периферической крови методом ИФА оценивали активность каспазы-3, концентрацию *SOCS4*, *ATG12*, *PP2CA*, *HIPK2*, уровень фосфорилированной по серину в положении 46 формы белка *p53*, фосфорилированной по треонину/серину в положении 181/182 протеинкиназы *p38*, фосфорилированной по серину в положении 32 формы протеинкиназы *ERK*.

Результаты исследования показали, что возрастание содержания в клетке *SOCS4* сопровождается статистически значимым повышением активности каспазы-3, увеличением содержания фосфатазы *PP2CA*, снижением уровня *HIPK2*. Указанные изменения проявлялись дефосфорилированием протеинкиназ *p38*, *ERK* и протеина *p53*. Полученные результаты доказывают, что супрессор цитокиновой сигнализации *SOCS4* вовлечен в регуляцию физиологических процессов, опосредуемых *MAPK/SAPK*-сигнальным путем, в частности, воспаления, пролиферации и клеточной гибели (апоптоза и макроаутофагии).

Ключевые слова: *SOCS4*, апоптоз, аутофагия, *p53*, *p38MAPK*, *ERK*, *MHK*.

THE INTERCONNECTION OF SUPPRESSOR OF *SOCS4* CYTOKINE SIGNALING WITH SELECTED FACTORS REGULATING THE PROLIFERATION AND CELLULAR DEATH IN PRACTICALLY HEALTHY PEOPLE

I.V. TEREKHOV, O.V. GUK, S.S. BONDAR, V.K. PARFENYUK

Tula State University, ul. Boldina, 128, Tula, 300028, Russia

Abstract. Despite the important role of the *JAK/STAT/SOCS*-signaling pathway in providing cell reactivity to different signals of the external environment, the role and relationship of suppressors of cytokine signaling, in particular, the protein *SOCS4*, with regulatory and effector molecules that control proliferation and cell death, was studied insufficiently.

The research purpose was to study the nature of the relationship of content in the mononuclear cells of peripheral blood suppressor of cytokine signaling *SOCS4* and regulators of proliferation and cell death.

Material and methods. The caspase-3 activity, the concentration of *SOCS4*, *ATG12*, *PP2CA*, *HIPK2*, *p53* (pS46), *p38*, *ERK1/2* was evaluated by ELISA in nuclear-cytoplasmic lysates of mononuclear cells of peripheral blood.

The results of the study revealed that increasing the content in the cell *SOCS4* accompanied by a statistically significant increase in the activity of caspase-3, increase in the content of *PP2CA* phosphatase decreasing levels of *HIPK2*. These changes were manifested by dephosphorylation of protein kinases *p38*, *ERK*, and *p53* protein. The results demonstrate that the suppressor of cytokine signaling *SOCS4* is involved in regulation of physiological processes mediated *MARK/SAPK* signaling by, inter alia, inflammation, proliferation, and cell death (apoptosis and macro-autophagy).

Key words: *SOCS4*, apoptosis, autophagy, *p53*, *p38MAPK*, *ERK*.

Введение. Реактивность иммунокомпетентных клеток в значительной мере определяется состоянием внутриклеточных биохимических путей, из которых *JAK/STAT/SOCS*-сигнальный путь наиболее важен для обеспечения надлежащей клеточной реакции на информационные сигналы – цитокины и факторы роста [6, 7]. Обеспечивая активацию программ саногенеза, упомянутый механизм играет ключевую роль в развитии и поддержании адаптивного иммунного ответа [1, 2]. При этом регуляция воспалительной реакции, инициированной цитокинами, также осуществляется семейством супрессоров цитокиновой сигнализации, представленным белками *SOCS1-7* и *PIAS*. Вместе с тем, *SOCS* белки, как показывают результаты проводимых исследований, также играют важную роль в регуляции апоптоза и аутофагии, регулируя процессы старения и обновления тканей, а также их метаболизм [3, 4]. В частности, установлена возможность белка *SOCS4* регулировать функциональное состояние мононуклеарных клеток цельной крови за счет изменения их чувствительности к липополисахаридам бактерий и инсулину [5, 8]. Изменение реактивности клетки на внешние стимулы, может сопровождаться инициацией различных процессов, в том числе, пролиферации, дифференцировки, либо клеточной гибели. При этом в регуляции программ апоптоза и аутофагии, а также пролиферации, воспаления и дифференцировки, ключевую роль играет протеин *p53*, функциональное состояние которого определяется характером посттрансляционной модификации [9]. Повышение устойчивости белка *p53* к деградации, за счет стабилизации его структуры при взаимодействии с протеинами *OTUD5* и *HIPK2*, является одним из механизмов поддержания баланса пролиферации и клеточной гибели [10, 11]. В настоящее время установлено, что в регуляции макроаутофагии, ключевая роль отводится белкам семейства *ATG*, в частности, *ATG12* и *ATG5*, продукция которых находится под контролем *MAPK/SAPK*-сигнального пути [12, 13]. Напротив, в процессе апоптоза ключевую роль играют каспазы, активация которых так же может быть инициирована через *MAPK/SAPK*-сигнальный путь, путем посттрансляционной модификации протеина *p53*.

Показано, что в физиологических условиях *MAPK/SAPK*-сигнальный путь принимает непосредственное участие в регуляции активности процессов клеточной пролиферации, аутофагии и апоптоза в ответ на управляющие сигналы цитокинов и митогенов, в первую очередь за счет модуляции активности протеина *p53* [13, 14]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что указанные процессы контролируются негативными регуляторами, в том числе фосфатазой *PP2CA* [15].

Таким образом, в иммунокомпетентных клетках *JAK/STAT/SOCS* и *MAPK/SAPK*-сигнальный путь являясь регуляторами реактивности в отношении внешних сигналов, осуществляют совместный контроль ключевых внутриклеточных процессов [5, 13, 16, 17]. При этом негативные регуляторы сигнальных путей, возможно, обладают модулирующим влиянием на пролиферативную и метаболическую активность различных типов клеток. Вместе с тем, не смотря на многочисленные публикации, в настоящее время взаимосвязи между негативными регуляторами *MAPK/SAPK*-сигнального пути и *JAK/STAT*, а также роль супрессоров цитокиновой сигнализации в модуляции процессов пролиферации и клеточной гибели изучены недостаточно полно, в связи с чем, **целью настоящего исследования** явилось изучение взаимосвязи содержания в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц супрессора цитокиновой сигнализации *SOCS4* и уровня протеинов *ATG12*, *HIPK2*, *PP2CA*, активности каспазы-3, степени фосфорилирования белка *p53*, протеинкиназ *p38* и *ERK*.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования обследовано 105 практически здоровых молодых мужчин в возрасте 25±3 года из числа доноров крови. Материалом исследования служила венозная кровь, забиравшаяся из локтевой вены.

Для получения фракции *мононуклеарных клеток периферической крови* (МНК) 4 мл цельной крови наслаивали на раствор фиколл-верографина ($\rho=1,077$, МедБиоСпектр, Россия) с последующим центрифугированием при 5000 об/мин. в течение 30 мин. Выделенные МНК дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере и 1 мл клеточной суспензии, содержащей 5×10^6 клеток, лизировали, используя раствор следующего состава (*Sigma-Aldrich*, США): 10 mM Tris, pH 7,4; 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM NaF, 20 mM $Na_4P_2O_7$, 2 mM Na_3VO_4 , 1% Triton X-100, 10% глицерола, 0,1% SDS, 0,5% деоксихолата, 1 mM PMSF (матричный 0,3 M раствор в DMSO). В лизирующий раствор добавляли (*ex tempore*) 1% коктейля ингибитора протеаз (*Sigma-Aldrich*, США), выдерживали на льду (при $t=+4-5^\circ C$) в течение 15 мин., аликвотировали и замораживали при $-76^\circ C$.

В полученных лизатах методом ИФА оценивали концентрацию (нг/мл) белков *SOCS4*, *ATG12*, *HIPK2*, *PP2CA*. Кроме того, определяли уровень фосфорилирования (в условных единицах на нг белка – ед/нг) по треонину/тирозину в положении 180/182 митоген-активируемой протеинкиназы *p38*, по тирозину/треонину в положении 202/204 протеинкиназы *ERK* (изоформы 1 и 2), по серину в положении 46 протеина *p53*. Активность каспазы-3 (К3) выражали в условных единицах (ед.).

Имуноферментный анализ проводили на анализаторе *Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия)*: разрешение фотометрирования не меньше 0,001 ед. оптической плотности (0,03%) и точность измерения оптической плотности не меньше 0,5%. Подсчет и анализ жизнеспособности клеток выполняли на счетчике клеток *TC20 (Bio-Rad, США)*. Жизнеспособность выделенных МНК превышала 90%.

Статистическую обработку осуществляли с применением программы *Statistica 7.0*, при этом рассчитывали медиану выборки; 10, 25, 75, 90 процентиля (10%, 25%, 75%, 90%). Статистическую значимость (*p*) межгрупповых различий в несвязанных выборках оценивали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, в связанных – с использованием *T*-критерия Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что содержание фактора *SOCS4* в МНК у обследованных лиц составило в среднем 1,32 нг/мл, при этом значение 10-го перцентиля выборки составило 1,19 нг/мл, 90-го – 1,53 нг/мл. Полученные результаты позволили сформировать три исследуемые группы соответствующие низкому, среднему и высокому содержанию в МНК протеина *SOCS4*.

В первую группу (группа №1) включены образцы, с концентрацией *SOCS4* менее 1,19 нг/мл (*n*=19), во вторую (группа №2) – в диапазоне 1,19-1,53 нг/мл (*n*=72), в третью (группа №3) – образцы с концентрацией *SOCS4* более 1,53 нг/мл (*n*=14).

Содержание исследованных факторов в группах представлено в табл.1.

Таблица 1

Уровень исследованных факторов в подгруппах исследования в зависимости от содержания в МНК *SOCS4*

Фактор	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3	
	<i>x</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>x</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)	<i>x</i>	<i>Me</i> (25%; 75%)
<i>p38</i> , ед/нг	0,38	0,39 (0,22; 0,52)	0,74	0,44 (0,34; 1,14)	0,35	0,31 (0,29; 0,45)
<i>ERK1/2</i> , ед/нг	2,17	2,15 (2,11; 2,22)	2,49	2,11 (1,85; 3,31)	1,7	2,0 (0,73; 2,3)
Каспаза-3, ед.	0,73	0,74 (0,71; 0,76)	1,06	0,87 (0,61; 1,55)	1,38	1,63 (0,74; 1,78)
<i>ATG12</i> , нг/мл	0,18	0,18 (0,13; 0,23)	0,13	0,12 (0,1; 0,15)	0,15	0,14 (0,13; 0,17)
<i>OTUD5</i> , нг/мл	0,59	0,55 (0,38; 0,81)	0,62	0,67 (0,39; 0,8)	0,57	0,65 (0,33; 0,73)
<i>HIPK2</i> , нг/мл	0,83	0,83 (0,79; 0,87)	0,71	0,77 (0,57; 0,83)	0,57	0,55 (0,45; 0,72)
<i>PP2CA</i> , нг/мл	0,65	0,65 (0,64; 0,66)	0,81	0,76 (0,58; 0,97)	0,94	0,84 (0,69; 1,3)
<i>p53</i> , ед/нг	0,7	0,7 (0,68; 0,72)	0,79	0,83 (0,76; 0,85)	0,67	0,68 (0,48; 0,86)
<i>SOCS4</i>	0,66	0,68 (0,43; 0,9)	1,21	1,2 (1,11; 1,5)	1,7	1,69 (1,5; 1,9)

Результаты корреляционного анализа исследованных показателей в группе с низким уровнем *SOCS4* представлены в табл. 2.

Таблица 2

Взаимосвязи исследованных факторов в группе с низким содержанием в МНК протеина *SOCS4*

	<i>p38</i>	<i>ERK</i>	<i>K3</i>	<i>ATG12</i>	<i>OTUD5</i>	<i>HIPK2</i>	<i>PP2CA</i>	<i>p53</i>	<i>SOCS4</i>
<i>p38</i>		-0,77	-0,44	-0,67	-0,69	0,59	-0,42	0,69	0,68
<i>ERK</i>	-0,77		-0,11	0,66	0,68	0,04	-0,14	-0,69	-0,64
<i>K3</i>	-0,44	-0,11		0,25	0,38	-0,68	0,63	-0,39	-0,29
<i>ATG12</i>	-0,67	0,66	0,25		0,69	-0,43	0,23	-0,69	-0,7
<i>OTUD5</i>	-0,69	0,68	0,38	0,69		-0,55	0,36	-0,8	-0,69
<i>HIPK2</i>	0,59	0,04	-0,68	-0,43	-0,55		-0,87	0,55	0,46
<i>PP2CA</i>	-0,42	-0,14	0,63	0,23	0,36	-0,87		-0,37	-0,27
<i>p53</i>	0,69	-0,69	-0,39	-0,69	-0,8	0,55	-0,37		0,69
<i>SOCS4</i>	0,78	-0,64	-0,29	-0,7	-0,69	0,46	-0,27	0,69	

Примечание: жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости *p*<0,05

Проведенный корреляционный анализ исследованных показателей в группе с низким содержанием *SOCS4* свидетельствует о сильной положительной взаимосвязи данного фактора со степенью фосфорилирования протеина *p53* и протеинкиназы *p38*, умеренной положительной связи с уровнем *HIPK2* и сильной отрицательной с активностью протеинкиназы *ERK1/2*, содержанием протеинов *ATG12* и *OTUD5*, указывая на тесную связь *SOCS4* с активностью *MAPK/SAPK* сигнального пути и процессами протрансляционной модификации субстратов.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что активность протеинкиназы *p38* находится в сильной положительной взаимосвязи с фосфорилированием протеина *p53*, умеренной с уровнем *HIPK2* и сильной отрицательной с содержанием *ATG12*, *OTUD5* и фосфорилированием протеинкиназы *ERK1/2*. При этом в данной группе взаимосвязь протеинкиназ *p38* и *ERK1/2* друг с другом и остальными исследованными факторами носит оппозитный характер. Напротив, содержание *OTUD5* и *ATG12* в данной группе находится в тесной положительной корреляции друг с другом и однонаправлено взаимосвязано с остальными исследованными факторами. Проведенный анализ также свидетельствует об активирующем влиянии белка *ATG12* на уровень фосфорилирования протеинкиназы *ERK*, и подавляющем – в отношении активности *p38*.

Анализ корреляций активности каспазы-3 показал тесную положительную взаимосвязь с содержанием в клетке фосфатазы *PP2CA* и отрицательную с *HIPK2*. При этом активность каспазы-3 находится в слабой зависимости от уровня *ATG12*, *OTUD5* и фосфорилирования *p53*.

Результаты анализа взаимосвязей ключевого регулятора *p53*, свидетельствуют о тесной положительной взаимосвязи уровня его фосфорилирования с активностью протеинкиназы *p38* и уровнем *SOCS4*, а также сильной положительной взаимосвязи с уровнем *HIPK2*, при сильной отрицательной корреляции с активностью *ERK1/2* и содержанием в клетке факторов *ATG12* и *OTUD5*. Таким образом, активность *p53* в группе с низким уровнем *SOCS4* может поддерживаться протеинкиназами *HIPK2* и *p38*, что на фоне низкой активности каспазы-3, а также повышенного содержания протеина *ATG12* способствует ограничению апоптоза в пользу аутофагии.

Результаты корреляционного анализа в подгруппе №2 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Взаимосвязи исследованных факторов в группе со средним содержанием в МНК протеина *SOCS4*

	<i>p38</i>	<i>ERK</i>	<i>K3</i>	<i>ATG12</i>	<i>OTUD5</i>	<i>HIPK2</i>	<i>PP2CA</i>	<i>p53</i>	<i>SOCS4</i>
<i>p38</i>	-	0,13	0,15	0,05	0,12	-0,02	-0,33	0,08	0,06
<i>ERK</i>	0,13	-	0,55	0,62	-0,35	0,51	0,32	0,8	0,22
<i>K3</i>	0,15	0,55	-	0,08	-0,73	-0,12	-0,09	0,82	0,75
<i>ATG12</i>	0,05	0,62	0,08	-	-0,12	0,18	-0,16	0,33	-0,43
<i>OTUD5</i>	0,12	-0,35	-0,73	-0,12	-	0,38	0,22	-0,42	-0,58
<i>HIPK2</i>	-0,02	0,51	-0,12	0,18	0,38	-	0,64	0,25	-0,16
<i>PP2CA</i>	-0,33	0,32	-0,09	-0,16	0,22	0,64	-	0,32	0,28
<i>p53</i>	0,08	0,8	0,82	0,33	-0,42	0,25	0,32	-	0,61
<i>SOCS4</i>	0,06	0,22	0,75	-0,43	-0,58	-0,16	0,28	0,61	-

Примечание: жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$

Результаты корреляционного анализа в подгруппе со средним содержанием *SOCS4* свидетельствуют о сильной положительной взаимосвязи его уровня с активностью каспазы-3 и фосфорилированием *p53* и умеренной отрицательной взаимосвязи с *ATG12* и *OTUD5*. При этом взаимосвязь степени фосфорилирования протеинкиназ *p38* и *ERK1/2* с содержанием *SOCS4* в данной группе была минимальной. На этом фоне активность *p53* находилась в тесной положительной взаимосвязи с активностью протеинкиназы *ERK1/2* и каспазы-3 и отрицательной с уровнем *OTUD5*. Проведенный анализ так же выявил сохранение положительной взаимосвязи активности протеинкиназы *ERK1/2* с содержанием в МНК протеина *ATG12*.

Результаты исследования показали, что повышение содержания в клетке *SOCS4* от минимального уровня до средних значений сопровождается увеличением уровня фосфорилирования протеинкиназ *p38* и *ERK1/2* на 94,7% ($p=0,001$) и 14,7% ($p=0,044$) соответственно, *p53* на 12,9% ($p=0,051$), активности каспазы-3 на 45,2% ($p=0,013$). При этом по мере увеличения содержания в клетке *SOCS4* также повышается уровень фосфатазы *PP2CA* на 24,6% ($p=0,03$) и *OTUD5* на 5,1% ($p=0,12$). Данные изменения сопровождались снижением уровня *ATG12* на 27,8% ($p=0,021$) и *HIPK2* на 14,5% ($p=0,045$).

Таким образом, средний уровень *SOCS4* ассоциирован с повышенной активностью *MAPK/SAPK*-сигнального пути и протеина *p53*, а так же стимуляцией механизмов апоптоза в МНК.

Результаты корреляционного анализа в подгруппе №3 представлены в табл. 4.

Взаимосвязи исследованных факторов в группе с высоким содержанием в МНК протеина *SOCS4*

	<i>p38</i>	<i>ERK</i>	<i>K3</i>	<i>ATG12</i>	<i>OTUD5</i>	<i>HIPK2</i>	<i>PP2CA</i>	<i>p53</i>	<i>SOCS4</i>
<i>p38</i>	-	0,46	0,7	0,5	0,72	0,85	0,77	0,17	-0,58
<i>ERK</i>	0,46	-	0,83	0,43	0,81	0,67	0,08	0,85	0,31
<i>K3</i>	0,7	0,83	-	0,7	0,9	0,77	0,43	0,79	-0,04
<i>ATG12</i>	0,5	0,43	0,7	-	0,72	0,85	0,81	0,14	-0,72
<i>OTUD5</i>	0,72	0,81	0,9	0,72	-	0,88	0,47	0,76	-0,09
<i>HIPK2</i>	0,85	0,67	0,77	0,85	0,88	-	0,77	0,43	-0,48
<i>PP2CA</i>	0,77	0,08	0,43	0,81	0,47	0,77	-	-0,21	-0,82
<i>p53</i>	0,17	0,85	0,79	0,14	0,76	0,43	-0,21	-	0,58
<i>SOCS4</i>	-0,58	0,31	-0,04	-0,72	-0,09	-0,48	-0,82	0,58	-

Примечание: жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$

Анализ содержания исследуемых факторов в группе №3, в сравнении с предыдущей группой, показал, что повышенный уровень *SOCS4* сопровождается увеличением содержания в МНК фосфатазы *PP2CA* на 16,0% ($p=0,046$), фактора *ATG12* на 15,4% ($p=0,051$), ростом активности каспазы-3 на 30,2% ($p=0,032$). Вышеуказанные изменения сопровождались снижением содержания в МНК протеинкиназы *HIPK2* на 19,7% ($p=0,047$), фактора *OTUD5* на 8,1% ($p=0,1$), а также уменьшением степени фосфорилирования протеинкиназы *p38* на 52,7% ($p=0,02$), *ERK1/2* на 31,7% ($p=0,043$), а белка *p53* на 15,2% ($p=0,09$).

Результаты корреляционного анализа выявили сильную отрицательную взаимосвязь содержания *SOCS4* и активности протеинкиназы *p38*, а также *PP2CA*, *HIPK2* и *ATG12*, на фоне положительной взаимосвязи фосфорилирования *p53* и *SOCS4*. В свою очередь уровень фосфорилирования *p53* положительно связан с содержанием в МНК протеина *OTUD5*, протеинкиназы *HIPK2*, а также уровнем фосфорилирования протеинкиназы *ERK1/2* и активностью каспазы-3. Уровень фосфатазы *PP2CA* в данной подгруппе отличается сильной положительной взаимосвязью с уровнем фосфорилирования *p38*, содержанием *HIPK2* и *ATG12*. При этом содержание последнего фактора характеризуется сильной положительной взаимосвязью с уровнем *OTUD5*, *HIPK2*, *PP2CA*, фосфорилированием *p38* и активностью каспазы-3.

Таким образом, повышенный уровень *SOCS4* ассоциируется со снижением активности протеинкиназ *p38* и *ERK1/2*, а также белка *p53* наблюдающемся на фоне повышенного уровня фосфатазы *PP2CA*. Оказывая негативное влияние на активность *JAK/STAT* сигнального пути, за счет дефосфорилирования сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (*STAT*-факторов), *SOCS4* также способствует повышению содержания в клетке негативного регулятора активности *MAPK/SAPK*-сигнального пути – фосфатазы *PP2CA*, что в конечном итоге приводит к снижению активности терминальных протеинкиназ *p38* и *ERK1/2*, а также к подавлению фосфорилирования *p53* [18, 19]. При этом снижение содержания в МНК протеинкиназы *HIPK2*, специфически фосфорилирующей протеин *p53* по остаткам серина в положении 46, способствует ускорению его деградации, дефосфорилированию и сокращению времени нахождения протеина в функционально активном состоянии [10, 19].

Проведенный анализ показал, что противовоспалительное действие *SOCS4* может определяться его негативным влиянием на уровень фосфорилирования протеинкиназы *p38*, способным понижать чувствительность иммунокомпетентных клеток к цитокинам ответа острой фазы (в первую очередь *ИЛ-1β* и *ФНОα*), митогенам и липополисахариду бактерий. Кроме того противовоспалительное действие *SOCS4* может определяться активацией каспазы-3, способствующей апоптозу активированных иммунокомпетентных клеток, в том числе, являющихся аутореактивными и гиперреактивными [3, 5, 18].

Влияние *SOCS4* на процессы пролиферации и клеточной гибели определяется его отрицательной взаимосвязью с уровнем *ATG12* и положительной – с уровнем фосфорилирования *p53*, а также активностью каспазы-3. Кроме того, *SOCS4* оказывает влияние на процессы пролиферации, апоптоза и аутофагии модифицируя степень фосфорилирования протеинкиназы *ERK*, очевидно через фосфатазу *PP2CA* [15, 20-22].

Анализ полученных результатов указывает на то, что *MAPK/SAPK*-сигнальный путь вовлечен в регуляцию процессов пролиферации, апоптоза и аутофагии, компоненты которого имеют тесные связи с активностью протеина *p53* и каспазы-3, протеинами *ATG12* и *OTUD5*, протеинкиназой *HIPK2* вне зависимости от содержания в клетке *SOCS4*. Вместе с тем, проведенный анализ показал, что возрастание содержания в клетке *SOCS4* сопровождается статистически значимым пропорциональным повышением активности каспазы-3, увеличением содержания в МНК негативного регулятора *MAPK/SAPK*-

сигнального пути – фосфатазы *PP2CA*, и снижением уровня протеинкиназы *HIPK2*. Указанные изменения сопровождаются снижением уровня фосфорилирования терминальных протеинкиназ *MAPK/SAPK*-сигнального пути, в особенности, *ERK*. При этом низкая активность данных протеинкиназ, способствует снижению экспрессии генов *Atg*, и соответствующей динамике уровня *ATG12*, наблюдаемой у обследованных.

В данных условиях, очевидно, что снижение активности *MAPK/SAPK*-сигнального пути при повышении в клетках содержания *SOCS4* определяет изменение их чувствительности к митогенам, факторам роста и цитокинам, что может являться одним из механизмов противовоспалительного действия *SOCS4*, не связанного с его влиянием на *JAK/STAT*-сигнальный путь. При этом очевидно, что *SOCS4* также вовлечен в регуляцию механизмов клеточной гибели, способствуя реализации программ апоптоза или аутофагии, в зависимости его содержания в клетке, за счет модулирующего влияния на процессы посттрансляционной модификации протеина *p53*, опосредуемого протеинкиназой *HIPK2*.

Полученные результаты доказывают, что супрессор цитокиновой сигнализации *SOCS4* вовлечен в регуляцию физиологических процессов, опосредуемых *MAPK/SAPK*-сигнальным путем, в частности, воспаления, пролиферации и клеточной гибели. Данный фактор может являться мишенью терапевтического воздействия с целью регуляции продолжительности клеточной жизни и стимуляции процессов са-ногенеза.

Литература

1. Бондарь С.С., Логаткина А.В., Терехов И.В. Состояние *MAPK/SAPK*-сигнального пути в агранулоцитах цельной крови в постклиническом периоде инфекционно-воспалительного процесса под влиянием низкоинтенсивного электромагнитного излучения частотой 1000 МГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 1. С. 142–150. DOI: 10.12737/185000.
2. Воеводин А.А., Бондарь С.С., Терехов И.В. Терминальные компоненты *IL1/TOLL* и *NF-κB* сигнальных путей в мононуклеарах цельной крови у реконвалесцентов пневмонии и возможность их коррекции низкоинтенсивным излучением частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 3. С. 122–129. DOI: 10.12737/21757.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Лим В.В. Роль *SOCS*-белков в негативной регуляции *JAK-STAT* сигнализации // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11, №2. С. 14–22.
4. Солодухин К.А., Никифоров В.С., Громов М.С., Парфенюк В.К., Бондарь С.С., Терехов И.В. Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения на внутриклеточные процессы в мононуклеарах при пневмонии // Медицинская иммунология. 2012. Т.14, №6. С. 541–544.
5. Терехов И.В., Бондарь С.С., Хадарцев А.А. Состояние рецепторзависимых сигнальных путей в агранулоцитах периферической крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93, №3. С. 23–28.
6. 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.
7. 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. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.
8. Au V., Tsang F.H., Man K., Fan S.T., Poon R.T.P., Lee N.P. Expression of ankyrin repeat and *SOCS* box containing 4 (*asb4*) confers migration and invasion properties of hepatocellular carcinoma cells // *BioScience Trends*. 2014. Vol. 8, № 2. P. 101–110.
9. Avdi N.J., Malcolm K.C., Nick J.A., Worthen G.S. A role for protein phosphatase-2A in p38 mitogen-activated protein kinase-mediated regulation of the c-Jun NH(2)-terminal kinase pathway in human neutrophils // *J Biol Chem*. 2002. Vol. 277, №43. P. 40687–40696.
10. Feng X., Leng J., Tang H., Jiang Q. Suppressors of cytokine signaling (*SOCS*) and type 2 diabetes // *Molecular Biology Reports*. 2014. Vol. 41, № 4. P. 2265–2274.
11. Kedzierski L., Linossi E.M., Kolesnik T.B., Day E.B., Bird N.L., Kile B.T., Belz G.T., Metcalf D., Nicola N.A., Kedzierska K., et al. Suppressor of cytokine signaling 4 (*SOCS4*) protects against severe cytokine storm and enhances viral clearance during influenza infection // *PLoS Pathog*. 2014. Vol. 10, № 5. e1004134.
12. Luo J., Lu Z., Lu X. *OTUD5* Regulates *p53* Stability by Deubiquitinating *p53*. Hofmann T.G., ed. // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, №10. e77682. DOI:10.1371/journal.pone.0077682.
13. Martinez-Lopez N., Athonvarangkul D., Mishall P., Sahu S., Singh R. Autophagy proteins regulate *ERK* phosphorylation // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4. P. 2799. DOI:10.1038/ncomms3799.

14. Nardinocchi L., Puca R., Givol D., D'Orazi G. HIPK2-a therapeutical target to be (re)activated for tumor suppression: role in p53 activation and HIF-1 α inhibition // *Cell Cycle*. 2010. Vol. 9, №7. P. 1270–1275.
15. Netea-Maier R.T., Plantinga T.S., van de Veerdonk F.L., Smit J.W., Netea M.G. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease // *Autophagy*. 2016. Vol. 12, №2. P. 245–260. DOI:10.1080/15548627.2015.1071759.
16. Nick J.A., Young S.K., Brown K.K., Avdi N.J., Arndt P.G., Suratt B.T., Janes M.S., Henson P.M., Worthen G.S. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation // *J Immunol*. 2000. Vol. 164, №4. P. 2151–2159.
17. Pujalis D., Goetsch J., Kottas D.J., Gerke V., Rescher U. Annexin a1 released from apoptotic cells acts through formyl peptide receptors to dampen inflammatory monocyte activation via JAK/STAT/SOCS signalling // *EMBO Molecular Medicine*. 2011. Vol. 3, №2. P. 102–114.
18. Ratovitski E.A. Tumor Protein (TP)-p53 Members as Regulators of Autophagy in Tumor Cells upon Marine Drug Exposure // *Mar Drugs*. 2016. Vol. 14, № 8. P. 154.
19. Romanov J., Walczak M., Ibiricu I. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation // *The EMBO journal*. 2012. Vol. 31, № 22. P. 4304–4317. DOI:10.1038/emboj.2012.278.
20. Wang Y., Debatin K.-M., Hug H. HIPK2 overexpression leads to stabilization of p53 protein and increased p53 transcriptional activity by decreasing Mdm2 protein levels // *BMC Molecular Biology*. 2001. Vol. 2. P. 8. DOI:10.1186/1471-2199-2-8.
21. Yoshimura A., Naka T., Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation // *Nat. Rev. Immunol*. 2007. Vol. 7. P. 454–465.
22. Zhong W., Zhu H., Sheng F. Activation of the MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) pathway regulates the transcription of autophagy genes in response to oxidative stress induced by a novel copper complex in HeLa cells // *Autophagy*. 2014. Vol. 10, №7. P. 1285–1300. DOI:10.4161/auto.28789.

References

1. Bondar' SS, Logatkina AV, Terekhov IV. Sostoyanie MAPK/SAPK-signal'nogo puti v agranulotsitakh tsel'noy krovi v postklinicheskom periode infektsionno-vospalitel'nogo protsessa pod vliyaniem nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya chastotoy 1000 MGts [The state of the MAPK / SAPK signaling pathway in agranulocytes of whole blood in the post-clinical period of the infectious-inflammatory process under the influence of low-intensity electromagnetic radiation of frequency 1000 MHz] *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(1):142-50. Russian.
2. Voevodin AA, Bondar' SS, Terekhov IV. Terminal'nye komponenty IL1/TOLL i NF-KB signal'nykh putey v mononuklearakh tsel'noy krovi u rekonvalescentov pnevmonii i vozmozhnost' ikh korrektsii nizkointensivnym izlucheniem chastotoy 1 GGts [terminal components of IL1 / TOLL and NF-KB signaling pathways in whole blood mononuclear cells in pneumonia convalescents and the possibility of their correction by low-intensity radiation at a frequency of 1 GHz]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(3):122-9. Russian.
3. Mineev VN, Sorokina LN, Lim VV. Rol' SOCS-belkov v negativnoy regulyatsii JAK-STAT signalizatsii [Role of SOCS proteins in the negative regulation of JAK-STAT signaling]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012;11(2):14-22. Russian.
4. Solodukhin KA, Nikiforov VS, Gromov MS, Parfenyuk VK, Bondar' SS, Terekhov IV. Vliyanie nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya na vnutrikletochnye protsessy v mononuklearakh pri pnevmonii [Influence of low-intensity microwave irradiation on intracellular processes in mononuclears in pneumonia]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2012;14(6):541-4. Russian.
5. Terekhov IV, Bondar' SS, Khadartsev AA. Sostoyanie retseptorzavisimykh signal'nykh putey v agranulotsitakh perifericheskoy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [Condition of receptor-dependent signaling pathways in peripheral blood agranulocytes of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2016;93(3):23-8. Russian.
6. 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 in community-acquired pneumonia and its correction by microwave radiation]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;10 (4):737-41. Russian.
7. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoy pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCh-oblucheniya [Production of cytokines by whole blood cells of convalescents of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal)*. 2014 [cited 2014 Jun 30]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.

8. Au V, Tsang FH, Man K, Fan ST, Poon RTP, Lee NP. Expression of ankyrin repeat and SOCS box containing 4 (asb4) confers migration and invasion properties of hepatocellular carcinoma cells. *BioScience Trends*. 2014;8(2):101-10.
9. Avdi NJ, Malcolm KC, Nick JA, Worthen GS. A role for protein phosphatase-2A in p38 mitogen-activated protein kinase-mediated regulation of the c-Jun NH(2)-terminal kinase pathway in human neutrophils. *J Biol Chem*. 2002;277(4):40687-96.
10. Feng X, Leng J, Tang H, Jiang Q. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) and type 2 diabetes. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(4):2265-74.
11. Kedzierski L, Linossi EM, Kolesnik TB, Day EB, Bird NL, Kile BT, Belz GT, Metcalf D, Nicola NA, Kedzierska K. Suppressor of cytokine signaling 4 (SOCS4) protects against severe cyto-kine storm and enhances viral clearance during influenza infection. *PLoS Pathog*. 2014;10(5). e1004134.
12. Luo J, Lu Z, Lu X. OTUD5 Regulates p53 Stability by Deubiquitinating p53. Hofmann T.G. *PLoS ONE*. 2013;8(10). e77682. DOI:10.1371/journal.pone.0077682.
13. Martinez-Lopez N, Athonvarangkul D, Mishall P, Sahu S, Singh R. Autophagy proteins regulate ERK phosphorylation. *Nature Communications*. 2013;4:2799. DOI:10.1038/ncomms3799.
14. Nardinocchi L, Puca R, Givol D, D'Orazi G. HIPK2-a therapeutical target to be (re)activated for tumor suppression: role in p53 activation and HIF-1 α inhibition. *Cell Cycle*. 2010;9(7):1270-5.
15. Netea-Maier RT, Plantinga TS, van de Veerndonk FL, Smit JW, Netea MG. Modulation of inflammation by autophagy: Consequences for human disease. *Autophagy*. 2016;12(2):245-60. DOI:10.1080/15548627.2015.1071759.
16. Nick JA, Young SK, Brown KK, Avdi NJ, Arndt PG, Suratt BT, Janes MS, Henson PM, Worthen GS. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation. *J Immunol*. 2000;164(4):2151-9.
17. Pujalis D, Goetsch J, Kottas DJ, Gerke V, Rescher U. Annexin a1 released from apoptotic cells acts through formyl peptide receptors to dampen inflammatory monocyte activation via JAK/STAT/SOCS signaling. *EMBO Molecular Medicine*. 2011;3(2):102-14.
18. Ratovitski EA. Tumor Protein (TP)-p53 Members as Regulators of Autophagy in Tumor Cells upon Marine Drug Exposure. *Mar Drugs*. 2016;14(8):154.
19. Romanov J, Walczak M, Ibiricu I. Mechanism and functions of membrane binding by the Atg5-Atg12/Atg16 complex during autophagosome formation. *The EMBO journal*. 2012;31(22):4304-17. DOI:10.1038/emboj.2012.278.
20. Wang Y, Debatin K-M, Hug H. HIPK2 overexpression leads to stabilization of p53 protein and increased p53 transcriptional activity by decreasing Mdm2 protein level. *BMC Molecular Biology*. 2001;2(8). DOI:10.1186/1471-2199-2-8.
21. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat. Rev. Immunol*. 2007;7:454-65.
22. Zhong W, Zhu H, Sheng F. Activation of the MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) pathway regulates the transcription of autophagy genes in response to oxidative stress induced by a novel copper complex in HeLa cells. *Autophagy*. 2014;10(7):1285-300. DOI:10.4161/auto.28789.

Библиографическая ссылка:

Терехов И.В., Гук О.В., Бондарь С.С., Парфенюк В.К. Взаимосвязь супрессора цитокиновой сигнализации *socs4* с отдельными факторами, регулирующими пролиферацию и клеточную гибель у практически здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-14.pdf> (дата обращения: 14.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4d03d599509.68862815.

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
В ПЕРВЫЙ ГОД ВОСПИТАНИЯ В ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ**

Е.Н. АНТЫШЕВА*, О.М. ФИЛЬКИНА*, О.Ю. КОЧЕРОВА*, Л.А. ПЫХТИНА*, В.В. ЧУБАРОВСКИЙ**

*ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства Здравоохранения
Российской Федерации, ул. Победы, 20, Иваново, 153045, Россия, e-mail: ivniideti@mail.ru

**ФГБОУ «Научный Центр Здоровья Детей» РАМН НИИ Гигиены и Охраны здоровья детей и подростков,
Ломоносовский пр., д. 2, стр.1, Москва, 119991, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты анализа вегетативной регуляции у детей раннего возраста в первый год воспитания в замещающей семье, в сравнении со сверстниками из кровных семей. У детей, переданных на воспитание в замещающие семьи, выявлено преобладание активности парасимпатического отдела ВНС в покое, что не характерно для детей раннего возраста. При проведении активной ортостатической пробы, у них отмечалось повышение общей мощности спектра ($TP\text{ мс}^2$) преимущественно за счет мощности волн $VLF\text{ мс}^2$, а также увеличение доли $VLF\%$ в структуре спектральной мощности, что свидетельствует о дискоординированных изменениях вегетативной регуляции в ответ на нагрузку с преобладанием гуморально-метаболических влияний в регуляции сердечного ритма. У детей, воспитывающихся в замещающих семьях, по сравнению с детьми из кровных семей, в покое определялись более высокие значения общей мощности спектра ($TP\text{ мс}^2$) и его составляющих, характеризующиеся более высоким уровнем вагальных, симпатических и гуморально-метаболических влияний в модуляции ритма сердца и свидетельствующие о более низких функциональных возможностях организма. Более низкие показатели LF/HF после нагрузки у них, указывают на низкую реактивность ВНС и более низких адаптационных возможностях. Полученные данные позволяют рекомендовать использование анализа вариабельности сердечного ритма при диспансерном наблюдении детей переданных на воспитание в замещающие семьи.

Ключевые слова: дети раннего возраста, замещающие семьи, вегетативная реактивность.

**FEATURES OF VEGETATIVE REGULATION IN CHILDREN EARLY AGE IN THE FIRST
YEAR OF EDUCATION IN SUBSTITUTING FAMILIES**

E.N. ANTYSHEVA*, O.M. FILKINA*, O.YU. KOCHEROVA*, L.A. PYHTINA*,
V.V. CHUBAROVSKIY**

*FGBU "Ivanovo Research V.N. Gorodkov Institute of Maternity and Childhood" of the Ministry of Health
of the Russian Federation, ul. Pobedy, 20, Ivanovo, 153045, Russia, e-mail: ivniideti@mail.ru

**FGBO "Scientific Center for Children's Health" of the RAMS Scientific Research Institute of Hygiene
and Health of Children and Adolescents, Lomonosov Ave, 2, building 1, Moscow, 119991, Russia

Abstract. The article presents the results of the analysis of vegetative regulation in children of early age in the first year of education in a substitute family in comparison with peers from the blood families. In children in the substitute families there are the prevalence of activity of the parasympathetic department of the ANS which is not typical for young children. The active orthostatic test revealed an increase in the total spectrum power ($TP\text{ ms}^2$), mainly due to the power of the $VLF\text{ ms}^2$ waves, as well as an increase in the fraction of $VLF\%$ in the spectral power structure which indicates a non-coordinated change in vegetative regulation in response to a humoral and metabolic effects in the regulation of heart rhythm. In children of substitute families in comparison with children from blood families there are higher values of the total power of the spectrum ($TR\text{ ms}^2$) at rest and its components, as well as a higher level of vagal, sympathetic and humoral and metabolic influences in modulation of the heart rhythm, a lower functional capacity of the body. Lower LF/HF values after the load indicate a low reactivity of the ANS and lower adaptive capabilities. The obtained data allow to recommend the use of the analysis of heart rate variability for dispensary observation of children transferred to education for substitute families.

Key words: children of early age, substituting families, vegetative reactivity.

Острой проблемой современного российского общества является проблема социального сиротства. Количество социальных сирот постоянно растет. В настоящее время в России порядка 700 тыс. детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, большинство из которых – дети-сироты при живых родителях [2, 7]. Многие авторы подчеркивают, что адекватные условия для воспитания полноценного

человека существуют только в семье. Активная государственная политика, направленная на стимулирование граждан к семейному устройству детей-сирот, привела к значительному сокращению числа детей, воспитывающихся в учреждениях интернатного типа (на 42% за последние пять лет). Доказано, что дети-сироты и дети, оставшихся без попечения родителей, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют лучшие показатели здоровья, чем дети, оставшиеся в государственных учреждениях. Однако по сравнению с детьми, воспитывающимися в кровных семьях с рождения, они отстают по многим показателям [4, 9, 11]. В структуре заболеваемости у сирот раннего возраста превалирует патология ЦНС, преимущественно в виде последствий перинатальных поражений ЦНС. Жестокое обращение, изъятие из кровной семьи, лишение материнской заботы, длительное пребывание в большом коллективе в однотипных условиях – все это приводит к травмированию психики ребенка, возникновению невротических и психосоматических расстройств [4, 5, 7].

В литературе недостаточно данных о состоянии здоровья детей раннего возраста, воспитывающихся в замещающих семьях. Поэтому актуальным является изучение состояния здоровья данной категории детей особенно в первый год воспитания в новых микросоциальных условиях. Оптимальный уровень деятельности функциональных систем организма ребенка определяется состоянием регуляторных систем, в частности – вегетативной регуляции, которое рассматривается многими учеными как один из значимых критериев здоровья ребенка, а его исследование привлекает своей научной актуальностью [1, 6, 11].

В раннем детском возрасте (1-3 года) отмечается высокий уровень функционирования симпатического отдела ВНС, преобладание центрального контура регуляции сердечного ритма над автономным. Механизмы регуляции ритма сердца ещё несовершенны и у детей часто выявляется несоответствие степени напряжения механизмов регуляции уровню функциональной нагрузки. Это является одной из причин подверженности детей раннего возраста различным заболеваниям [3, 6].

Тоническое возбуждение центров вагусной иннервации закрепляется в 2,5-3 года, что делает более экономной работу сердца. От 3 до 10 лет происходит дальнейшее увеличение тонуса блуждающего нерва. С увеличением возраста у детей уменьшается удельный вес гуморального каналов регуляции, происходит совершенствование механизмов саморегуляции и снижается централизация управления сердечным ритмом. Это способствует умеренной ваготонии [10, 12].

Цель исследования – изучение особенностей вегетативной регуляции у детей раннего возраста через год воспитания в замещающей семье, в сравнении со сверстниками из кровных семей.

Материалы и методы исследования. Методом сплошной выборки обследовано 65 детей раннего возраста через год воспитания в *замещающих семьях* (ЗС), 29 мальчиков и 36 девочек (основная группа), а так же 90 детей раннего возраста, воспитывающихся в *кровных семьях* (КС), 45 мальчиков и 45 девочек (контрольная группа), группы сопоставимы по полу и возрасту. Критерии исключения: тяжелая соматическая и психическая патология.

Анализ *вариабельности ритма сердца* (ВРС) проводился исходно в положении лёжа и в условиях *ортостатической пробы* (ОП) на аппаратно-программном комплексе «Полиспектр-12» фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). В исследовании был использован метод спектрального анализа, при котором оценивается общая мощность спектра *TP (totalpower)*, отражающая суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм, очень низкочастотные – *verylowfrequency (VLF)*, низкочастотные – *lowfrequency (LF)* и высокочастотные колебания – *highfrequency (HF)*, вычислялся производный показатель – индекс вагосимпатического взаимодействия – *LF/HF*.

Статистическая обработка проводилась общепринятыми методами вариационной статистики в пакете прикладных лицензионных программ *Microsoft Office 2010, Statistica for Windows 6.0, OpenEpi, MedCalc 7.4.4.1*. С помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка осуществлялась проверка рядов данных на нормальность распределения. Количественное описание значений с нормальным распределением производилось подсчетом среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Если распределение отличалось от нормального, то величины представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей ($Me, C25-C75$). Достоверность различий между показателями выборок с нормальным распределением оценивалась с помощью *t*-критерия (Стьюдента), если распределение отличалось от нормального – непараметрического критерия *U* (Манна–Уитни).

Результаты и их обсуждение. При спектральном анализе ВРС в покое у детей раннего возраста основной группы *TP* составила 3893,5; 2136- 6422 mc^2 , мощность *VLF* – 528,5; 222-941 mc^2 , мощность *LF* – 1328; 862-1706 mc^2 , а мощность *HF* – 1985; 1002-4065 mc^2 . Значения мощностей *LF*- и *HF*-компонентов спектра, выраженных в нормализованных единицах, были равны 42; 28,4-52,3 н.е. и 58; 47,7-71,6 н.е., соответственно, вследствие этого показатель *LF/HF* составил 0,69; 0,36-1,07 у.е. В структуру спектральной мощности у детей данной группы наибольший вклад вносили волны *HF*-диапазона (47,15; 37,9-61,4%), волны *LF*-диапазона составляли 34,35; 24,3-42,8%, *VLF* – 13,65; 8,37-25,2%.

При проведении активной ортостатической пробы у детей основной группы, по сравнению с состоянием покоя, отмечалось достоверное увеличение показателей *TP* (3893,5; 2136-6422 mc^2 и 4558; 2482-

8378 мс², $p=0,049$) и мощности волн *VLF*-диапазона (528,5; 222-941 мс² и 982;544-1519 мс² соответственно, $p=0,014$). Мощность *HF*-компонента в абсолютных значениях снижалась (1985; 1002-4065 мс² и 1652; 475-4861 мс², $p=0,049$), а мощность *LF*-компонента имела тенденцию к повышению (1328; 862-1706 мс² и 1391; 704-2508 мс²). Относительная мощность низкочастотного и высокочастотного компонентов спектра, выраженная в нормализованных единицах (*LF n.u.* и *HF n.u.*) и показатель, указывающий на баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС (*LF/HF*) при проведении ортостатической пробы – достоверно не изменялись. В структуре спектральной мощности наблюдалось значительное увеличение доли волн *VLF*-диапазона (13,65; 8,37-25,2 и 23,8; 15,1-39,4%, $p=0,023$) и уменьшение доли волн *HF*-диапазона (47,15; 37,9-61,4 и 37,6; 26,2-60,1%, $p=0,049$), процент волн *LF*-диапазона достоверно не изменился (34,35; 24,3-42,8 и 31,55; 24,7-40%).

Следовательно, повышение общей мощности спектра (TP мс²) преимущественно за счет мощности волн *VLF* мс², а также увеличение доли *VLF* % в структуре спектральной мощности у детей основной группы свидетельствует о дискоординированных изменениях вегетативной регуляции в ответ на нагрузку у этих детей с преобладанием гуморально-метаболических влияний в регуляции сердечного ритма при нагрузке, что является более низким уровнем вегетативной регуляции, чем рефлекторный, который не способен быстро обеспечивать гомеостаз.

При спектральном анализе ВРС у детей раннего возраста контрольной группы в покое TP составила 2451; 1870-3319 мс², мощность *VLF* – 501; 209-961 мс², мощность *LF*, – 865; 628-1158 мс² и мощность *HF*, – 971; 353-1478 мс². Значения мощностей волн *LF*- и *HF*-компонентов, выраженных в нормализованных единицах (*LFnu* и *HFnu*), составили 51,15; 38,4-68,6 н.е. и 48,85; 31,4-61,6 н.е. соответственно, а показатель *LF/HF* – 1,03; 0,618-2,09 у.е. В структуре спектральной мощности в покое волны *LF*- и *HF*-диапазонов имели примерно равные значения (36,6; 31,25-44,95 % и 39,2; 22,6-51,6%, соответственно), а волнам *VLF*-диапазона принадлежало около 1/5 части спектра (19,6; 11,7-34,8).

При проведении активной ортостатической пробы у детей данной группы отмечалось достоверное снижение общей мощности спектра (с 2451;1870-3319 мс² до 1622;904-2685 мс², $p=0,003$) и *HF*-компонента в абсолютных значениях (с 971; 353-1478 мс² до 558; 283-832 мс², $p=0,011$). Так же наблюдалось повышение относительной мощности низкочастотных компонентов спектра, выраженных в нормализованных единицах (*LFn.u.*) (с 51,15; 38,4-68,6 н.е. до 62; 49,6-74,5 н.е., $p=0,034$) и снижение относительной мощности высокочастотных компонентов (*HFn.u.*) (с 48,85; 31,4-61,6 н.е. до 39,6; 25,5-50,7 н.е., $p=0,034$), при увеличении показателя *LF/HF* (1,03; 618-2,09 у.е. до 1,53; 0,941-2,92 у.е., $p=0,034$). В структуре спектра выявлялось достоверное снижение процента волн *HF*-компонента (с 39,2;22,6-51,6 % до 29,9; 16,4-40,9%, $p=0,035$) и тенденция к повышению *LF*- (с 36,6; 31,25-44,95 до 41,7;34,7-53,8) и *VLF*-компонентов спектра (с 19,6;11,7-34,8 до 23,9; 14,9-33,95).

Следовательно, снижение *TP*, *HF* мс², *HF n.u.*, *HF* % и повышение *LF n.u.* и *LF/HF* свидетельствует о координированных изменениях вегетативной регуляции и указывают на адекватное подключение симпатического отдела ВНС в ответ на активную ортостатическую пробу.

При сравнении результатов спектрального анализа вариабельности сердечного ритма установлено, что в состоянии покоя у детей основной группы TP (3893,5; 2136-6422 мс² и 2451; 1870-3319 мс² соответственно, $p=0,002$) и его составляющих *LF* – (1328; 862-1706 мс² и 865; 628-1158 мс², $p=0,003$), *HF* – (1985; 1002-4067 мс² и 971; 353-1478 мс², $p=0,001$), *VLF*-компонентов спектра (528; 222 – 941 мс² и 501;209 – 961,5 мс²) – выше, по сравнению с КГ. Значение высокочастотного компонента, выраженное в нормализованных единицах (*HFnu*) у детей основной группы выше (58; 47,7-71,6 н.е. и 48,85; 31,4-61,6 н.е. соответственно, $p=0,039$), а низкочастотного компонента (*LFnu*) (42; 28,4-52,3 н.е. и 51,15; 38,4-68,6 н.е. соответственно, $p=0,039$) и соответственно показателя *LF/HF* (0,69; 36-1,07 у.е. и 1,03; 0,618-1,09 у.е. соответственно, $p=0,023$) – достоверно ниже, чем в контрольной. У детей ОГ, в структуре спектральной мощности достоверно чаще преобладали волны высокочастотного диапазона (*HF*,%), чем в КГ (47,15; 37,9-61,4% и 39,2; 22,6-51,6% соответственно, $p=0,020$), доля волн низкочастотного (*LF* %) и очень низкочастотного диапазона (*VLF* %) достоверно не отличалась.

Следовательно, у детей основной группы, по сравнению с КГ, определялись более высокие значения общей мощности спектра (TP мс²) и его составляющих, характеризующиеся более высоким уровнем вагальных, симпатических и гуморально-метаболических влияний в модуляции ритма сердца и свидетельствующие о более низких функциональных возможностях организма, кроме того, повышенная активность парасимпатического отдела ВНС в покое указывает на нарушение корково-подкорковых взаимоотношений функции подкорковых структур, приводящих к дисбалансу ВНС.

При проведении активной ортостатической пробы выявлено, что общая мощность спектра у детей основной группы выше, чем в контрольной (4558; 2482-8378 мс² и 1622; 904-2685 мс² соответственно, $p=0,000$), так же у них выше абсолютные значения волн всех спектров ($p=0,000$). Мощность *HF*-компонента, отвечающего за парасимпатические влияния на ритм сердца, выраженная в нормализованных единицах, у детей ОГ, по сравнению с КГ, была достоверно выше (49,9; 42,6-66,25 н.е. и 39,6;25,5-50,7 н.е., $p=0,002$), *LF* – компонента, отвечающего за активацию симпатического отдела вегетативной нервной

системы, – достоверно ниже (50,1; 33,75-57,4 н.е. и 62; 49,6-74,5 н.е., $p=0,002$ соответственно), в результате чего значение показателя LF/HF так же было достоверно ниже у детей ОГ (1,007; 0,504-1,23 у.е. и 1,53; 0,941-2,92 у.е., $p=0,002$). В структуре спектра в ОГ достоверно чаще, чем у детей КГ, преобладали волны HF -диапазона (37,6; 26,2-60,1 и 29,9; 16,4-40,9% соответственно, $p=0,009$), и реже – волны LF -диапазона (31,5; 24,7-40 и 41,7; 34,7-53,8% соответственно, $p=0,001$).

Следовательно, более низкие показатели LF/HF после нагрузки у детей основной группы, в отличие от КГ, указывают на низкую реактивность ВНС и свидетельствуют о более низких адаптационных возможностях у этих детей.

При индивидуальной оценке исходного вегетативного тонуса достоверных отличий в основной и контрольной группах не выявлено, так гиперсимпатикотония выявлялась у 34,8 и 42% детей, симпатикотония – у 28,3 и 36%, эйтония – у 32,6 и 20%, ваготония – у 4,3 и 2% соответственно.

При изучении вегетативной реактивности установлено, что у детей основной группы в 2,6 раза чаще, чем у детей контрольной группы, выявлялась асимпатикотоническая (41,3 и 16%, $p=0,008$) и в 1,9 раза реже – гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность (21,7 и 42%, $p=0,039$).

Таким образом, у детей раннего возраста, воспитывающихся в замещающих семьях, высокий уровень активности парасимпатического отдела ВНС, высокие значения общей мощности спектра и его составляющих, низкие функциональные возможности организма, более низкие показатели LF/HF после нагрузки указывают на низкую вегетативную реактивность и более низкие адаптационные возможности организма.

Анализ вариабельности сердечного ритма – это современная методология исследования, для оценки состояния регуляторных систем организма, в частности функционального состояния различных отделов вегетативной нервной системы, что позволяет использовать методику при наблюдении детей переданных на воспитание в замещающие семьи.

Литература

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997.
2. Баранов А.А., Лапин Ю. Е. Государственная политика в области охраны детей. М.: Союз педиатров России, 2009. 349 с.
3. Дмитриева О.В., Дьяконова Е.Н., Лобанова Л.В. Вегетативный статус у детей 3-4 лет с легким гипоксически-ишемическим перинатальным поражением ЦНС в анамнезе // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 3. С. 92–93.
4. Жильцова Е. С. Особенности воспитания ребенка в замещающей семье // Ярославский педагогический вестник. 2014. Т. 11, № 1. С. 73–77.
5. Закиров Ф. И. Сравнительный анализ состояния нервно-психического развития детей, воспитывающихся в домах ребенка и находящихся в приемной семье // Акушерство, гинекология, педиатрия. 2014. № 5-6. С. 39–42.
6. Зарубина Н.В. Вегетативные нарушения у детей раннего возраста, посещающих дошкольные образовательные учреждения, их прогнозирование и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2009. 31 с.
7. Медико-социальные проблемы сиротства в современной России / Альбицкий В. Ю., [и др.]. Актуальные проблемы социальной педиатрии: избранные очерки. Социальная педиатрия. Выпуск 16. М.: ПедиатрЪ, 2012. С. 160–168
8. Неудахин Е.В. Хронический стресс в общей патологии у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т. 12, № 5. С. 44–49.
9. Рассказова В. Н., Лучанинова В. Н. Особенности физического развития младенцев, оставшихся без попечения родителей // Российский педиатрический журнал. 2008. № 6. С. 43–46.
10. Стручкова И.В., Антонова Л.К., Кушнир С.М. Особенности вариабельности сердечного ритма у здоровых детей в возрасте от 1 года до 7 лет // Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов: Материалы VI Всероссийского симпозиума. 2016. С. 245–248.
11. Ханова Н. А. Развитие, здоровье и медицинское обслуживание детей из замещающих семей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2014. 23 с.
12. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 255 с.

References

1. Baevskiy RM, Berseneva AP. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya za-bolevaniy [adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]. Moscow: Meditsina; 1997. Russian.
2. Baranov AA, Lapin YE. Gosudarstvennaya politika v oblasti okhrany detey [State policy in the field of child protection]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2009. Russian.
3. Dmitrieva OV, D'yakonova EN, Lobanova LV. Vegetativnyy status u detey 3-4 let s legkim gipoksi-cheski-ishemicheskim perinatal'nym porazheniem TsNS v anamneze [Vegetative status in children 3-4 years old with mild hypoxic-ischemic perinatal lesions of the central nervous system in the anamnesis]. Vestnik novykh meditsinskiy tekhnologiy. 2009;16(3):92-3. Russian.
4. Zhil'tsova ES. Osobennosti vospitaniya rebenka v zameshchayushchey sem'e [Features of raising a child in a substitute family]. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2014;11(1):73-7. Russian.
5. Zakirov FI. Sravnitel'nyy analiz sostoyaniya nervno-psikhicheskogo razvitiya detey, vospityvayush-chikhya v domakh rebenka i nakhodyashchikhya v priemnoy sem'e [Comparative analysis of the state of the neuropsychological development of children who are brought up in the homes of the child and are in the foster family]. Akusherstvo, ginekologiya, pediatriya. 2014;5-6:39-42. Russian.
6. Zarubina NV. Vegetativnye narusheniya u detey rannego vozrasta, poseshchayushchikh doshkol'nye obrazovatel'nye uchrezhdeniya, ikh prognozirovaniye i profilaktika [Vegetative disorders in young children at-tending pre-school educational institutions, their prognosis and prevention] [dissertation]. Ivanovo (Ivanovo region); 2009. Russian.
7. Al'bitskiy VY, et al. Mediko-sotsial'nye problemy sirotstva v sovremennoy Rossii. Aktual'nye prob-lemy sotsial'noy pediatrii: izbrannye ocherki. Sotsial'naya pediatriya [Mediko-social problems of orphanhood in modern Russia. Actual problems of social pediatrics: selected essays. Social pediatrics]. Vypusk 16. Moscow: Pediatr"; 2012. Russian.
8. Neudakhin EV. Khronicheskiy stress v obshchey patologii u detey [Chronic stress in general patholo-gy in children]. Voprosy detskoy die-tologii. 2014;12(5):44-9. Russian.
9. Rasskazova V N, Luchaninova VN. Osobennosti fizicheskogo razvitiya mladentsev, ostavshikhya bez popecheniya roditel'ey. [Features of physical development of infants left without parental care] Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2008;6:43-6. Russian.
10. Struchkova IV, Antonova LK, Kushnir SM. Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma u zdoro-vykh detey v vozraste ot 1 goda do 7 let [Features of heart rate variability in healthy children aged 1 year to 7 years]. Ritm serdtsa i tip vegetativnoy regulyatsii v otsenke urovnya zdorov'ya naseleniya i funktsional'noy pod-gotovlennosti sportsmenov: Materialy VI Vserossiyskogo simpoziuma. 2016:245–248. Russian.
11. Khanova NA. Razvitie, zdorov'e i meditsinskoe obsluzhivanie detey iz zameshchayushchikh semey [Development, health and medical care for children from substitute families] [dissertation]. Perm' (Perm' region); 2014. Russian.
12. Shlyk NI. Serdechnyy ritm i tip regulyatsii u detey, podrostkov i sportsmenov [Heart rhythm and type of regulation in children, adolescents and athletes]. Izhevsk: Izd-vo «Udmurtskiy universitet»; 2009. Russian.

Библиографическая ссылка:

Антышева Е.Н., Филькина О.М., Кочерова О.Ю., Пыхтина Л.А., Чубаровский В.В. Особенности вегетативной регу-ляции у детей раннего возраста в первый год воспитания в замещающих семьях // Вестник новых медицинских тех-нологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-15. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-15.pdf> (дата обращения: 15.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4d118b802d5.18825637.

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Е.А. МАЛАЯН

*Кафедра офтальмологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци,
ул. Коряна, 2, г. Ереван, 0025, республика Армения*

Аннотация. В работе представлены результаты исследований по лечению миопии у детей с использованием физических факторов воздействия. Проведено комбинированное лечение детей с миопией с использованием низкоинтенсивного лазерного воздействия на цилиарную мышцу глаза с одновременной чрескожной электростимуляцией на веки при помощи аппарата «Амплипульс-5D» в виде непрерывного воздействия. Использование данного метода следует рассматривать как один из эффективных способов лечения и профилактики прогрессирования миопии у детей. При использовании этого метода ремиссия сохраняется в течение 5-6 месяцев. Поэтому требуется проведение повторного курса восстановительной терапии. Оптимальным режимом осуществления лечебно-профилактических восстановительных мероприятий при близорукости у детей может считаться комбинированное применение вышеприведенной методики с периодичностью не менее, чем два раза в год. Такой подход может способствовать профилактике прогрессирования близорукости у детей школьного возраста.

Ключевые слова: физические факторы, низкоинтенсивный лазер, аппарат «Амплипульс-5D», аккомодация, миопия у детей, цилиарная мышца глаза.

**CORRECTION OF VIOLATED FUNCTIONS OF THE VISION ORGANIZATION WITH USE
NON-TECHNICAL TECHNOLOGIES**

E.A. MALAYAN

*Department of Ophthalmology, Yerevan State Medical University. M. Heratsi,
ul. Koryun, 2, Yerevan, 0025, Republic of Armenia*

Abstract. In this report presented date of treatment myopia in children by application of physical factors. The complex treatment of myopia by influence of lowintensive laser on ciliar muscle of eye with simultaneous overskin electrostimulation on eyelids by apparatus of «Amplipuls-5D» on uninteraction method. This it is possible as effective means for treatment and prevented progressive myopia in children. On treatment by this method remission may be preservation in period from 5 to 6 mants. Therefore necessary to repeat of course of treatment. The optimal regime of treatment of myopia in children may be complex application by aforesaid method with periodical on twice of year. This manner may be contribute of prevented progressive myopia in children of school age.

Key words: physical factors, lowintensive laser, apparatus of «Amplipuls-5D», akkomodation, myopia in children, ciliar muscle of eye.

Введение. Прогресс медицинской науки в настоящее время в значительной степени определяется достижениями в области применения физических технологий, в частности ультразвуковой и лазерной техники. Впервые медико-биологические исследования в области лазерного излучения в лечебных целях и его успешное использование было осуществлено в практической офтальмологии. Эти исследования были выполнены еще в начале 60-х годов прошлого века на твердотельном рубиновом лазере в глазных клиниках Москвы, где успешно лечились больные с отслойкой сетчатки глаза, глаукомой, меланомой сосудистой оболочки глаза. С тех пор открыто и изучено множество биологических эффектов действия лазерного излучения на структуры глаза и на этой основе разработаны новые технологии по лечению различной патологии в офтальмологии [1-3].

Установлено, что основными факторами клинических эффектов лазерного излучения являются улучшение кровообращения, анальгезирующее и противовоспалительное действие, нормализация нарушенной микроциркуляции, ускорение регенерации поврежденных тканей и пр. Клинические работы с применением лазера длиной волны в 0,63, 0,78, и 1,3 мкм показали, что лазерное излучение положительно воздействует на аккомодационную способность глаза [4, 8].

Получены клинические подтверждения положительного влияния лазерного излучения на цилиарную мышцу глаза при трансклеральном воздействии. Это проявляется улучшением кровообращения

цилиарной мышцы, улучшением аккомодационной способности глаза и снятием спазма аккомодации [5, 6, 10].

Лазерстимуляция применяется как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими физическими методами. На практике комплексное использование различных физических методов стало основополагающим. Комплексное лечение физическими методами проводится последовательно, когда одно воздействие следует за другим с временным интервалом в 20-30 мин. При этом комплексное воздействие ведет к потенцированию положительного лечебного эффекта с удлинением периода ремиссии. В настоящее время большой интерес вызывают комплексные методы лечения близорукости, в связи с чем разработку новых физиотерапевтических технологий восстановительного лечения нарушенных функций органа зрения придается важное медико-социальное значение [6, 7, 9].

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты лечения миопии слабой степени выраженности у детей школьного возраста с использованием низкоинтенсивного лазера в комплексе с электростимуляцией путем воздействия на цилиарную мышцу глаза. Под наблюдением находилось 80 пациентов (160 глаз) с миопией слабой степени в возрасте от 7 до 16 лет. Первая основная группа состояла из 48 пациентов (96 глаз, 28 девочек и 20 мальчиков), которым проводилось комбинированное лечение по разработанной методике. Вторая контрольная группа состояла из 32 пациентов (64 глаза, 18 девочек и 14 мальчиков).

К основным современным методам лечения миопии относятся очковая или контактная коррекция, сопряженная с пожизненным применением искусственной оптики и ослаблением собственного оптического аппарата глаза, и различные оперативные вмешательства на склере и роговице, что могут вызвать в дальнейшем различного рода осложнения. Поэтому воздействие физическими факторами при нарушенных функциях органа зрения являются безопасными и эффективными методами при лечении миопии. Нами разработана методика комбинированного лечения миопии электростимуляцией и лазерным воздействием на глазодвигательные и цилиарные мышцы. В работе использовали аппарат магнитолазерной терапии «Милта-Ф, предназначенный для применения в офтальмологической практике.

Сущность метода заключается в дозированном транссклеральном магнитолазерном облучении области цилиарной мышцы поочередно в зонах 3 и 9 часов. Мощность излучения на уровне склеры 2 мВт. Плотность мощности лазерного воздействия – 10 Вт/см. Время облучения 5 минут с энергетической экспозицией 0,2 Дж/см². Чрескожную электростимуляцию на веки проводили через 20 мин. после лазерного облучения аппаратом «Амплипульс-5D» в виде непрерывного воздействия сериями модулированных колебаний частотой в 30 Гц и силой тока 4 мА. В работе использовали специальную бинокулярную офтальмологическую насадку для одновременной стимуляции обоих глаз ежедневно в течение 2 мин. Сеансы лазерной и электростимуляции проводили ежедневно курсом в 10 процедур. Пациенты контрольной группы получали инстилляцию 1% раствора мезатона на ночь по одной капле в каждый глаз в течение 10 дней и упражнений – тренировки аккомодации по методике Аветисова Э.С., Шаповалова С.Л. (1976). Остроту зрения определяли моно- и бинокулярно с коррекцией и без нее. Определяли минимальную отрицательную линзу, с которой достигалась максимальная острота зрения, рефрактометрию проводили по общепринятой методике.

Для оценки эффективности комплексной терапии нарушенных функций органа зрения с использованием лазерного воздействия с одновременной электростимуляцией цилиарной мышцы глаза у детей проводили визометрию без коррекции и с коррекцией. Измеряли положительную часть относительной аккомодации и положение ближайшей точки ясного видения, определяли темп прогрессирования миопии по результатам исследования клинической рефракции в переднезадней оси глаза. Одним из основных условий, обеспечивающих эффективность обработки полученной информации результатов исследования является унификация стандартизированной медицинской документации, для чего нами использовались индивидуальные карты обследования детей с миопией по соответствующим группам. Для анализа полученных данных использовали стандартные методы вариационной статистики с определением величины средних арифметических и их среднеквадратических ошибок из комплектов программ *Microsoft Excel 7.0* для *Windows-98*.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было выявлено достоверное улучшение зрительных функций органа зрения в процессе проведенного комбинированного лечения у всех пациентов основной группы. После завершения курса терапии (10 сеансов комбинированной терапии) у пациентов основной группы отмечено повышение некорригированной остроты зрения в среднем на 0,26 дптр, (0,25±0,011), а снижение силы максимальной корригирующей линзы составило 0,5-1,0 дптр. на фоне полного исчезновения спазма аккомодации (табл. 1).

В ходе статистических исследований было установлено достоверное улучшение зрительных функций после проведенного комбинированного лечения во всех возрастных группах пациентов. Тем не менее, было отмечено более выраженное повышение некорригированной остроты зрения у детей в младшей возрастной группе.

Показатели результатов изменений остроты зрения после проведенного комбинированного лечения по исследованным группам и возрастным категориям пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 1

Изменение некорригированной остроты зрения у пациентов по группам до и после курса физиотерапии ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Число пациентов (глаз)	Некорригированная острота зрения		
		До лечения	После лечения	<i>P</i>
Основная	48(96)	0,38 ± 0,09	0,64 ± 0,08	>0,05
Контрольная	32(64)	0,37 ± 0,08	0,49 ± 0,11	>0,05

Таблица 2

Изменение некорригированной остроты зрения у пациентов по возрастам и группам до и после курса физиотерапии ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Возраст пациентов в годах	Число пациентов (глаз)	Некорригированная острота зрения (в условных единицах)	
			До лечения ($M \pm t$)	После лечения ($M \pm t$)
Основная	7-10	16 (32)	0,39 ± 0,04	0,77 ± 0,05
	11-14	18(36)	0,33 ± 0,05	0,61 ± 0,07
	15-16	14(28)	0,34 ± 0,06	0,59 ± 0,05
Контрольная	7-10	12(24)	0,33 ± 0,05	0,51 ± 0,04
	11-14	11(22)	0,32 ± 0,04	0,49 ± 0,03
	15-16	9(18)	0,35 ± 0,04	0,48 ± 0,03

Как видно из представленных таблиц, курс физиотерапии с использованием лазера и электростимуляции цилиарной мышцы глаза вызвал улучшение функционального состояния аккомодационного аппарата органа зрения в основной группе детей со слабой близорукостью.

Курс физиотерапии влиял и на состояние тонуса аккомодации за счет усиления функции цилиарной мышцы и релаксации привычного тонуса аккомодации. При этом нормализуется работа аккомодационного аппарата глаза, что способствует повышению остроты зрения. Исследования показали, что комбинированное лечение детей с миопией позволяет стабилизировать аккомодационные возможности органа зрения. Основной причиной положительного эффекта, полученного при лазерном воздействии и чрескожной электростимуляции на веки пациентов в виде непрерывного воздействия, является улучшение аккомодационной способности цилиарной мышцы, о чем свидетельствуют нормализация положительной части относительной аккомодации и исчезновение спазма аккомодации. Данная методика терапии, направлена на восстановление и стабилизацию гармоничной взаимосвязи глазодвигательных мышц, цилиарной мышцы, хрусталика и роговицы, предполагая их, как основных составляющих в цепи причин сдвига задней главной оси, способствующих появлению аметропии, на фоне разнообразных этиологических факторов, приводящих впоследствии к нарушению механизма аккомодации.

Повышению и стабилизации остроты зрения способствуют, по-видимому, улучшение кровообращения сетчатки, хориоидеи, цилиарной и глазодвигательных мышц, стимулирующие фоторецепторы макулярной области и усиливающие центральную фиксацию сетчатки [5, 7, 11].

Таким образом, можно считать, что повышение зрительных функций с изменением рефракции по всем меридианам с тенденцией к эметропии позволяет предположить о нестабильности такого состояния, что в свою очередь вызывает «заинтересованность» наружных глазодвигательных мышц в сохранении определенного радиуса кривизны роговицы, что требует дальнейших исследований и наблюдений.

Заключение. Таким образом, комбинированное лечение детей с миопией слабой степени с использованием низкоинтенсивного лазерного воздействие на цилиарную мышцу глаза с одновременной чрескожной электростимуляцией на веки при помощи аппарата «Амплипульс-5D» в виде непрерывного воздействия следует рассматривать как один из эффективных способов лечения и профилактики прогрессирования миопии у детей. При этом ремиссия сохраняется в течение 5-6 месяцев, что требует проведения повторного курса восстановительной терапии. Оптимальным режимом осуществления лечебно-

профилактических восстановительных мероприятий при близорукости слабой степени у детей может считаться комбинированное применение вышеприведенной методика с периодичностью не менее, чем два раза в год, что будет способствовать профилактике прогрессирования близорукости у детей школьного возраста.

Литература

1. Аветисов Э.С., Шаповалова С.Л. Методика упражнений по аккомодационной тренировке при миопии у детей // Офтальмологический журнал. 1976. № 2. С. 33–36.
2. Аветисов Э.С., Тарутта Е.П. Патогенетически обоснованное лечение и профилактика прогрессирующей миопии и ее осложнений // Российский офтальмологический журнал. 2000. №1. С. 8–13.
3. Епифанов В.А. Медицинская реабилитация. М.: Медпресс-информ, 2008. 351 с.
4. Мошетьова Л.К., Мишустин В.В., Мосин И.М. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении пациентов с миопией // Успехи теоритической и клинической медицины. Сборник научных работ. РМАПО. 2001. Вып. № 4. С. 160–161.
5. Разумов А.Н., Овечкина И.Г. Восстановительная офтальмология. М.: Воентехиниздат, 2006, 96 с.
6. Шакула А.В., Емельянов Г.А., Щукин С.Ю. Современные методы физиотерапевтического воздействия на аккомодационно-рефракционную систему глаза // Вестник восстановительной медицины. 2012. № 4. С. 68–72.
7. Якимчук В.В., Вербова Л.Я. Использование синусоидального модулированного импульсного тока для улучшения аккомодационной способности глаз в комплексном лечении прогрессирующей школьной близорукости // Офтальмологический журнал. 2007. №3. С. 116–118.
8. Tokoro T. Treatment of the myopia and the changes in optical components // Report IInd Full or under correction of myopia by glasses. Acta Soc. Ophthalmology. 2006. V. 69, №8. P. 140–145.
9. Suzuki K. Changes in ocular refractive components and development of myopia during seven years // Japan J. Ophthalmology. 2007. V. 13, №1. P. 27–34.
10. Anne B., Fulton M. D., Ronald M. The relation of myopia and astigmatism in developing eyes // Am. Acad. Ophthalmology. 2002. V. 89, №4. P. 298–302.
11. Jiang B. parameters of accommodation and vergence systems and development of late-onset myopia in children // Investigateve Ophthalmology and Visual Science. 2005. V.36, № 4. P. 1737–1742.

References

1. Avetisov ES, Shapovalova SL. Metodika uprazhneniy po akkomodatsionnoy trenirovke pri miopii u detey [Technique of exercises for accommodative training with myopia in children]. Oftal'mologicheskiy zhurnal. 1976;2:33-6. Russian.
2. Avetisov ES Tarutta EP. Patogeneticheski obosnovannoe lechenie i profilaktika progressiruyushchey miopii i ee oslozhneniy [Pathogenetically substantiated treatment and prevention of progressive myopia and its complications]. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2000;1:8-13. Russian.
3. Epifanov VA. Meditsinskaya reabilitatsiya [Medical rehabilitation]. Moscow: Medpress-inform; 2008. Russian.
4. Moshetova LK, Mishustin VV, Mosin IM. Primenenie nizkoenergeticheskogo lazernogo izlucheniya v kompleksnom lechenii patsientov s miopiey [Application of low-energy laser radiation in the complex treatment of patients with myopia]. Uspekhii teoriticheskoy i klinicheskoy meditsiny. Sbornik nauchnykh rabot. RMAPO. 2001;4:160-1. Russian.
5. Razumov AN, Ovechkina IG. Vosstanovitel'naya oftal'mologiya [Restorative ophthalmology]. Moscow: Voentekhinizdat; 2006. Russian.
6. Shakula AV, Emel'yanov GA, Shchukin SYu. Sovremennyye metody fizioterapevticheskogo vozdeystviya na akkomodatsionno-refraktsionnyuyu sistemu glaza [Modern methods of physiotherapeutic influence on the accommodation-refractive system of the eye]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2012;4:68-72. Russian.
7. Yakimchuk VV, Verbova LYa. Ispolzovanie sinusoidal'nogo modulirovannogo impul'snogo toka dlya uluchsheniya akkomodatsionnoy sposobnosti glaz v kom-pleksnom lechenii progressiruyushchey shkol'noy blizorukosti [Using a sinusoidal modulated pulse current to improve accommodative]. Oftal'mologicheskiy zhurnal. 2007;3:116-8. Russian.
8. Tokoro T. Treatment of the myopia and the changes in optical components. Report IInd Full or under correction of myopia by glasses. Acta Soc. Ophthalmology. 2006;69(8):140-5.
9. Suzuki K. Changes in ocular refractive components and development of myopia during seven years. Japan J. Ophthalmology. 2007;13(1):27-34.
10. Anne V, Fulton MD, Ronald M. The relation of myopia and astigmatism in developing eyes. Am. Acad. Ophthalmology. 2002;89(4):298-302.

11. Jiang B. parameters of accommodation and vergence systems and development of late-onset myopia in children. Investigateve Ophthalmology and Visual Science. 2005;36(4):1737-42.

Библиографическая ссылка:

Малаян Е.А. Коррекция нарушенных функций органа зрения с использованием немедикаментозных технологий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-16.pdf> (дата обращения: 18.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4af9f31f748.86094899.

СТРАТИФИКАЦИЯ ТЯЖЕСТИ КОМПРЕССИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЗОБОМ

И.Н. ПИКСИН, В.И. ДАВЫДКИН, А.В. ВИЛКОВ, А.Г. ГОЛУБЕВ, И. Р. ПРЯНИКОВ

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева,
ул. Ульянова, д. 26а, 430032, г. Саранск, E-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru*

Аннотация. Работа основана на анализе клинической картины и алгоритмов ведения 650 больных с зобом, находившихся на хирургическом лечении за период с 2004 по 2014 год. Установлено, что компрессионный синдром является грозным осложнением заболеваний щитовидной железы, зачастую определяет основные клинические проявления болезни и лечебную тактику. Разработан клинико-инструментальный алгоритм диагностики и предложена шкала стратификации тяжести компрессионного синдрома у больных «зобом».

Цель исследования: Разработать алгоритм диагностики компрессионного синдрома у больных «зобом».

Материалы и методы исследования: Работа построена на анализе клинической картины и информативности инструментальной диагностики зоба у 650 больных, находившихся на лечении в 1 хирургическом отделении Республиканской клинической больницы № 4 в период с 2004 по 2015 г.

Результаты и их обсуждение: Диагностический алгоритм, направленный на выявление компрессионного синдрома у больных с «зобом», состоит из 3 уровней. Первый уровень включает сбор анамнеза с прицелом на компрессию (дисфагия, чувство кома в горле, нарастающая одышка), рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, УЗИ щитовидной железы, клинические пробы (пальпация щитовидной железы, «позиционная проба», выявление «знака Пембертона»), 2 уровень проводится при положительных результатах диагностики на 1 уровне (рентгенографию грудной клетки с контрастированием пищевода, компьютерную томографию средостения, бронхоскопию). III уровень диагностики показан при подозрении редких форм КС, у пациентов с положительными результатами в предыдущих этапах (МРТ головного мозга и органов шеи, УЗДГ, КТ головного мозга)

Шкала стратификации тяжести течения компрессионного синдрома максимально рассчитана на 20 баллов за все 3 уровня. Проявления компрессионного синдрома предлагается делить на 4 степени: первая (0-3 балла) – «пограничная»; вторая (4-5) – легкая; третья (6-15) – средней степени тяжести и четвертая (16-20) – тяжелый компрессионный синдром. Предложенная шкала стратификации тяжести компрессионного синдрома призвана объективизировать и систематизировать работу врача и обосновать оптимальную лечебную тактику.

Ключевые слова: компрессионный синдром, патология щитовидной железы, зоб, алгоритм диагностики.

STRATIFICATION OF THE SEVERITY OF COMPRESSION SYNDROME IN PATIENTS WITH GOITER

I.N. PIKSIN, V. I. DAVYDKIN, V. A. VILKOV, A. G. GOLUBEV, I.R.PRYANIKOV

*National Research Mordovia State Ogarev University,
430032, Saransk, Ulianov str., 26a, e-mail: mgu-hospital.surgery@yandex.ru*

Abstract. The work is based on the analysis of clinical and algorithms of the 650 patients with goiter who were on the surgical treatment for the period from 2004 to 2014. It is established that compression syndrome is a serious complication of thyroid diseases, often determines the main clinical manifestations of the disease and therapeutic tactics. The authors developed clinical and instrumental diagnostic algorithm and proposed the scale stratification of the severity of compression syndrome in patients with goiter.

Research purpose was to develop a diagnostic algorithm of compression syndrome in patients with goiter.

Materials and methods: this study based on the analysis of the clinical picture and the data of instrumental diagnosis of 650 patients with goiter who were treated in surgical Department of the Republican clinical hospital № 4 in the period from 2004 to 2015.

Results and discussion: Diagnostic algorithm aimed at identifying compression syndrome in patients with goiter consists of 3 levels. The first level includes an anamnesis focused on compression (dysphagia, coma feeling in the throat, shortness of breath), chest x-ray in two projections, thyroid ultrasound, clinical trials (palpation of the thyroid gland, «position test», identifying «mark Pemberton»). Level 2 is performed with positive diagnostic results at level 1 (chest x-ray with contrasting esophagus, computed tomography of the mediastinum,

bronchoscopy). Level 3 of diagnosis is carried out with suspicion of rare forms of COP in patients with positive results in previous stages (MRI of the brain and neck organs, Doppler ultrasound, CT of the brain). The Scale stratification of the severity of compression syndrome is maximum capacity of 20 points for all 3 levels. The manifestations of compression syndrome allow to divide into 4 degrees: the first (0-3 points) is “boundary”; the second (4-5) is easy; the third (6-15) – moderate severity and the fourth (16-20) – heavy compression syndrome. The proposed scale stratification of the severity of compression syndrome aims to objectify and systematize the work of the doctor and to prove the best treatment tactics.

Key words: compression syndrome, thyroid pathology, goiter, the diagnosis algorithm.

Введение. Заболевания щитовидной железы занимают первое место среди заболеваний эндокринной системы [3, 6]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении тиреоидной патологии отмечается неуклонный рост числа пациентов с узловыми образованиями [2, 5, 7-8] и, прежде всего, шейно-медиастинальными формами зоба. Компрессионный синдром является одним из грозных осложнений этой формы зоба и зачастую определяет клинические проявления болезни. Начавшись с неспецифических проявлений, он способен за короткое время привести к жизнеугрожающему состоянию, требующему выполнения срочной операции [10-11].

По данным различных авторов [7, 11] у 77% больных с тиреоидной патологией был диагностирован компрессионный синдром с различными клиническими проявлениями, что подтверждает клиническую важность рассматриваемой проблемы. Пациенты поступали в стационар, как правило, с уже выраженной картиной заболевания и зобом больших размеров, что позволяет судить о необходимости более ранней диагностики на предмет наличия компрессионного синдрома [8-10].

На данный момент нет единого диагностического алгоритма при компрессионном синдроме [1, 4], не разработана система объективной оценки тяжести компрессионного синдрома. Предложено ограниченное число клинических и инструментальных методик, алгоритм использования которых отличается в различных медицинских организациях. Это определяет необходимость систематизации существующих методов диагностики и формирует предпосылки для разработки определенного диагностического алгоритма.

Цель исследования – разработать алгоритм диагностики компрессионного синдрома у больных «зобом».

Материалы и методы исследования. Работа построена на анализе клинической картины и диагностики зоба у 650 больных, находившихся на лечении в 1 хирургическом отделении Республиканской клинической больницы № 4 в период с 2004 по 2015 г.

Первичным звеном в диагностике компрессионного синдрома являлся сбор анамнеза и выявление жалоб, связанных с компрессией, проведение на догоспитальном этапе ряда клинических проб (пальпация щитовидной железы, «позиционная проба», выявление «знака Пембертона» и др.). Данные, полученные в ходе осмотра пациента, определяли дальнейшую тактику врача.

Наиболее распространенным и информативным методом диагностики компрессионного синдрома считали ультразвуковую диагностику щитовидной железы, которую выполняли на цифровых ультразвуковых системах Toshiba. При этом определяли размеры щитовидной железы, ее расположение, особенности эхоструктуры, определяли дальнейшую диагностическую тактику. Незначительному увеличению щитовидной железы соответствовал объем, соответствующий 18 см³ (для женщин) и 25 см³ (для мужчин), умеренному – не более 2-х кратное превышение верхней границы нормы, выраженному – более 2-х кратное увеличение объема.

Рентгенография грудной клетки в двух проекциях выполнялась при шейно-медиастинальной форме зоба, загрудинном расположении щитовидной железы. Невыраженная компрессия характеризовалась незначительным смещением органов средостения без явлений стенозирования трахеи и гиповентиляции легких. Умеренно выраженные признаки компрессии отмечены при девиации трахеи и явлениях гиповентиляции легочной ткани, выраженная компрессия – при девиации органов средостения, стенозе трахеи и гиповентиляции легочной ткани, компрессии диафрагмальных нервов.

При значительных размерах зоба и синдроме дисфагии дополнительно проводили эзофагографию и –скопию для определения степени сдавления пищевода. Незначительная компрессия пищевода не сопровождалась синдромом дисфагии, просвет пищевода не сужался, супрастенотическое расширение не характерно. Умеренная компрессия ставилась при смещении пищевода в здоровую сторону, незначительной задержке продвижения контраста при эзофагографии, значительная компрессия – при наличии супрастенотического расширения.

Компьютерная томография уточняла локализацию и распространенность увеличенной щитовидной железы, ее взаимосвязь с окружающими структурами шеи и средостения, наличие компрессии органов и их девиацию и т.д. Невыраженная компрессия отмечалась при смещении органов средостения без функциональных нарушений со стороны органов средостения; умеренно выраженная компрессия – при девиации органа и функциональных нарушениях хотя бы 1 органа (например, девиации трахеи и явлениях

гиповентиляции легочной ткани), выраженная компрессия – при девиации более 2-х органов средостения, стенозе трахеи и гиповентиляции легочной ткани.

Всем больным с клиникой компрессионного синдрома проводили трахеобронхоскопию, которая оценивала степень девиации и сужения трахеи, состояние голосовой щели и связок, вероятность «сложной» интубации», помогала исключить вероятность прорастания опухолью трахеи и трахеомалацию. При изменении фонации все больные осматривались оториноларингологом.

У лиц пожилого возраста считали целесообразной проведение ЦДС сонных артерий и транскраниальной доплерографии для выявления нарушений кровообращения, вызванных компрессионным синдромом, которую проводили на аппаратах *Vivid 7, Toshiba Xario, Toshiba Aplio*.

Сформировав ступенчатый алгоритм диагностики компрессионного синдрома, разработали способ оценки результатов диагностического этапа. Результат, выявленный при обследовании пациента на каждом уровне, коррелировал с «бальным» выражением силы исследуемого признака. Так 0 баллов отражал отсутствие положительного результата в ходе исследования, 1 балл – незначительную выраженность признака, 2 балла – умеренную и 3 балла соответствовали выраженным проявлениям признака.

Результаты и их обсуждение: Диагностический алгоритм, направленный на выявление компрессионного синдрома у больных с «зобом», представлен в табл. 1.

Наиболее часто встречающимися жалобами были «чувство «кома в горле», «дискомфорт при глотании», «удушье в положении лежа», «чувство сдавления шеи». Подтвердить имеющиеся жалобы помогала серия клинических тестов: «Позиционная проба», демонстрирующая манифестацию либо нарастание одышки и чувства давления в области шеи при изменении положения тела пациента на горизонтальное, а так же «Знак Пембертона» – появление багрово-синюшного румянца на лице, при поднятых вверх руках больного. Патологической сутью вышеуказанного симптома является компрессия верхней полой вены, объемным образованием средостения, к примеру, загрудинным «зобом».

Совместно с алгоритмом диагностики компрессионного синдрома, нами разработана шкала стратификации его тяжести. Максимальное количество баллов, набранных за все три этапа диагностики равно 20. Ранжирование осуществляется по количеству баллов, набранных в ходе диагностических процедур.

Предлагаем классифицировать проявления компрессионного синдрома на 4 степени: первая (0–3 балла) – «пограничная»; вторая (4–5 баллов) – легкая; третья (6–15 баллов) – средней степени тяжести и четвертая (16–20 баллов) – тяжелый компрессионный синдром. Шкала оценки тяжести и количественное распределение больных с соответствующей степенью компрессионного синдрома представлена в табл. 2.

Особого внимания заслуживают пациенты I – «пограничной» группы, так как у них присутствуют начальные или незначительные проявления компрессионного синдрома. Такие больные должны подвергаться систематизированному наблюдению с целью своевременного выявления перехода тяжести компрессионного синдрома на более высокий уровень. Такой подход призван улучшить качество жизни пациентов с «зобом». Так же мы рекомендуем медикаментозную коррекцию и динамическое наблюдение в группе пациентов со II «легкой» степенью тяжести компрессионного синдрома, однако отметим необходимость консультации хирурга на данном этапе для оценки показаний к хирургической коррекции. При выявлении компрессионного синдрома III и IV степеней тяжести имеются абсолютные показания к срочной хирургической коррекции.

Приведем пример возможного набора клинических и инструментальных проявлений, соответствующих I – пограничной степени компрессионного синдрома: 1 – 2 жалобы соответствующие возможной компрессии, положительный результат пальпации щитовидной железы, незначительное увеличение щитовидной железы.

При II легкой, степени компрессионного синдрома клинико-инструментальная картина может выглядеть следующим образом: 1 – 2 жалобы, соответствующие возможной компрессии, положительный результат пальпации щитовидной железы, незначительное увеличение щитовидной железы, умеренно-выраженные признаки компрессии при рентгенографии грудной клетки в двух проекциях, а так же незначительная девиация пищевода.

При среднетяжелой III степени имеется до 3 жалоб соответствующих компрессии, 2 положительные клинические пробы, умеренное увеличение щитовидной железы, умеренно-выраженные признаки компрессии при рентгенографии грудной клетки в двух проекциях, умеренная девиация пищевода, изменения в I органе средостения и сужение просвета трахеи.

Картина IV тяжелой степени компрессии может выглядеть следующим образом: более 3 симптомов при сбора анамнеза, все три клинические пробы положительны, выраженное увеличение щитовидной железы, выраженные признаки компрессии при рентгенографии грудной клетки в двух проекциях, сильная девиация пищевода, изменения в 2-х и более органах средостения, выраженное сужение трахеи. Приведенные выше примеры отражают лишь возможные варианты проявления компрессионного синдрома, конкретная клинико-инструментальная картина может варьироваться

Таблица 1

Алгоритм диагностики и частота встречаемости признаков компрессионного синдрома у больных «зобом»

Уровень	Симптомы	Балльная оценка	Частота признака (симптома)
I уровень. Проводится всем пациентам с «зобом»			
Сбор анамнеза с прицелом на компрессию (дисфагия, чувство кома в горле, нарастающая одышка)	1, 2 симптома	1	180 (27,7%)
	до 3 симптомов	2	372 (57,23%)
	более 3 симптомов	3	98 (15,07%)
Клинические пробы (пальпация щитовидной железы, «позиционная проба», выявление «знака Пембертона»)	1 проба	1	169 (26,0%)
	2 пробы	2	353 (54,3%)
	все три пробы положительны	3	128 (19,7%)
УЗИ щитовидной железы	незначительное увеличение щитовидной железы	1	121 (18,62%)
	умеренное увеличение щитовидной железы	2	429 (66,0%)
	выраженное увеличение щитовидной железы	3	100 (15,38%)
Рентгенография грудной клетки в двух проекциях	незначительные признаки компрессии	1	436 (67,07%)
	умеренно выраженные признаки компрессии	2	124 (19,07%)
	выраженные признаки компрессии	3	90 (13,86%)
II уровень Проводится при положительных результатах в предыдущем этапе			
Рентгенография грудной клетки с контрастированием пищевода	незначительная девиация пищевода	1	207 (31,84%)
	умеренная девиация пищевода	2	301 (46,30%)
	выраженная девиация пищевода	3	26 (4,0%)
Компьютерная томография средостения	гипертрофированная щитовидная железа	1	626 (96,3%)
	изменения в 1 органе средостения	2	118 (18,15%)
	изменения в 2 и более органах средостения	3	34 (5,23%)
Бронхоскопия	девиация трахеи	1	127 (19,53%)
	сужение просвета трахеи	2	72 (11,07%)
	резкая деформация трахеи	3	16 (2,46%)
III Уровень Проводится при подозрении редких форм КС, у пациентов с положительными результатами в предыдущих этапах			
МРТ, КТ головного мозга, УЗДГ, некоторые другие.	Если выявлено инструментальное подтверждение редкой формы компрессионного синдрома	1	7 (1,07%)

Примечание: * – результат диагностического этапа считается положительным, если пациент набрал более четырех баллов.

Таблица 2

Шкала стратификации тяжести компрессионного синдрома

Степень тяжести	Количество баллов	Количество больных чел./%
I степень – «пограничная»	0–3	106 (16,3%)
II степень – легкая	4–5	117 (18,0%)
III степень – средней тяжести	6–15	262 (40,3%)
IV степень – тяжелая	16–20	165 (25,4%)

Выводы:

1. Предложенная шкала стратификации тяжести компрессионного синдрома призвана объективизировать и систематизировать работу врача и обосновать оптимальную лечебную тактику.
2. Пациенты «пограничной группы» подлежат диспансеризации у врача-эндокринолога для своевременной диагностики возможного прогрессирования компрессионного синдрома.
3. При компрессионном синдроме III и IV степеней имеются абсолютные показания к срочному хирургическому лечению в связи с формированием жизнеугрожающего компрессионного синдрома.

Литература

1. Белоконев В.И., Старостина А.А., Ковалева З.В., Селезнева Е.В. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лечения // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 4. С. 17–22.
2. Высоцкий А.Г., Сидоренко Ю.А., Гюльмамедов С.И. Критерии оценки синдрома шейно-медиастинальной компрессии при патологии щитовидной железы // Украинский журнал хирургии. 2010. № 1. С. 44–46.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с.
4. Овчинников В.А., Овчинников Е.А., Меньков А.В., Стрельцов А.А., Максимова И.Ю., Барсков А.Н. Современные методы диагностики и срочные оперативные вмешательства при компрессии магистральных сосудов загрудинными узловыми образованиями щитовидной железы // Журнал МедиАль. 2015. № 2 (16). С. 36–39.
5. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидной желез. СПб.: ИПК Вести, 2009. 648 с.
6. Пиксин И. Н. Токсический зоб: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2008. 116 с.
7. Пиксин И. Н., Любичский А.В., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Кечайкин А.Н. Компрессионный синдром при заболеваниях щитовидной железы и способы его коррекции // Медицинский альманах. 2014. № 3 (33). С. 143–145.
8. Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Ключев В.И., Кечайкин А.Н. Хирургическая тактика при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы // Научный альманах. 2015. № 9 (11). С. 969–973.
9. Хажалиев В.А., Хажалиев Р.В. Успешное оперативное лечение гигантского кистозного зоба 5-й степени с выраженным компрессионным синдромом трахеи // Вестник Чеченского государственного университета. 2015. № 3. С. 64–67.
10. Шулуток А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е., Паталова А.Р., Горбачева А.В., Казакова В.А. Трудности экстренного хирургического лечения больных зобом с острой дыхательной недостаточностью в результате компрессионного синдрома (клинические наблюдения) // Московский хирургический журнал. 2015. № 3. С. 5–11.
11. Щеголев А.А., Ларин А.А., Хитрова Е.Н., Коган М.А., Когут О.Б. Неотложная резекция щитовидной железы у 80-летней пациентки с загрудинным зобом и компрессионным синдромом // Клиническая геронтология. 2010. Т. 16. № 7-8. С. 64–65.

References

1. Belokonev VI, Starostina AA, Kovaleva ZV, Selezneva EV. Obosnovanie podhodov k otboru pacien-tov s zabojevanijami shhitovidnoj zhelezy dlja operativnogo lechenija [Justification of approaches to the selection of patients with thyroid diseases for surgical treatment]. Novosti hirurgii. 2012;20(4):17-22. Russian.
2. Vysockij AG, Sidorenko JA, Gjul'mamedov SI. Kriterii ocenki sindroma shejno-mediastinal'noj kompressii pri patologii shhitovidnoj zhelezy [Evaluation criteria for the syndrome of snow-mediastinal compression in the pathology of the thyroid gland]. Ukrainskij zhurnal hirurgii. 2010;1:44-6. Russian.
3. Dedov II, Mel'nichenko GA, Fadeev VV. Jendokrinologija [Endocrinology]. Moscow : GJeOTAR-Media; 2009. Russian.
4. Ovchinnikov VA, Ovchinnikov EA, Men'kov AV, Strel'cov AA, Maksimova IJ, Barskov AN. Sovremennye metody diagnostiki i srochnye operativnye vmeshatel'stva pri kompressii magistral'nyh sosudov zagru-dinnymi uzlovymi obrazovanijami shhitovidnoj zhelezy [Modern diagnostic methods and urgent surgical inter-ventions for compression of major vessels]. Zhurnal MediAl'. 2015;2 (16):36-9. Russian.
5. Romanchishen AF. Hirurgija shhitovidnoj i okoloshhitovidnoj zhelez [Thyroid and parathyroid sur-gery]. Sankt-Peterburg: IPK Vesti; 2009. Russian.
6. Paksin IN. Toksicheskij zob: klinika, diagnostika, hirurgicheskoe lechenie [Toxic goiter: clinic, diag-nosis, surgical treatment]. Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta; 2008. Russian.

7. Piksin IN, Ljubickij AV, Davydkin VI, Vilkov AV, Golubev AG, Kechajkin AN. Kompresionnyj sindrom pri zabolovanijah shhitovidnoj zhelezy i sposoby ego korrekcii [Compression syndrome in diseases of the thyroid gland and ways of its correction]. Medicinskij al'manah. 2014;3 (33):143-5. Russian.

8. Piksin IN, Davydkin VI, Vilkov AV, Golubev AG, Kljuev VI, Kechajkin AN. Hirurgicheskaja taktika pri dobrokachestvennyh novoobrazovanijah shhitovidnoj zhelezy [Surgical tactics for benign thyroid neoplasms]. Nauchnyj al'manah. 2015;9 (11):969-73. Russian.

9. Hazhaliev VA, Hazhaliev RV. Uspeshnoe operativnoe lechenie gigantskogo kistoznogo zoba 5-j stepeni s vyrazhennym kompresionnym sindromom trahei [Successful surgical treatment of giant cystic goiter of 5th degree with pronounced compression tracheal syndrome]. Vestnik Chechenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015;3:64-7. Russian.

10. Shulutko AM, Semikov VI, Grjaznov SE, Patalova AR, Gorbacheva AV, Kazakova VA. Trudnosti jekstrennogo hirurgicheskogo lechenija bol'nyh zobom s ostroj dyhatel'noj nedostatochnost'ju v rezul'tate kompresionnogo sindroma (klinicheskie nabljudenija) [Difficulties of emergency surgical treatment of goitre patients with acute respiratory failure as a result of]. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal. 2015;3:5-11. Russian.

11. Shhegolev AA, Larin AA, Hitrova EN, Kogan MA, Kogut OB. Neotlozhnaja rezekcija shhitovidnoj zhelezy u 80-letnej pacientki s zagrudinnyim zobom i kompresionnym sindromom [Immediate resection of thyroid gland in 80-year-old patient with congestive goitre and compression syndrome]. Klinicheskaja gerontologija. 2010;16(7-8):64-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Пиксин И.Н., Давыдкин В.И., Вилков А.В., Голубев А.Г., Пряников И.Р. Стратификация тяжести компрессионного синдрома у больных зобом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-17. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-17.pdf> (дата обращения: 20.09.2017). DOI: 10.12737/article_59c4b67323d567.03252720.

**ВОЗМОЖНОСТИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО ПУЛЬСОДИАГНОСТИЧЕСКОГО
КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ**

В.В. БОРОНОЕВ, Б.З. ГАРМАЕВ, В.Д. ОМПОКОВ

*Институт физического материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Сахьяновой, д. 6, г. Улан-Удэ, 670047, Россия*

Аннотация. В статье представлены возможности разработанного автоматизированного пульсодиагностического комплекса для задач экспресс диагностики функционального состояния человека при проведении диспансеризации населения. Отмечен ряд преимуществ комплекса перед приборами функциональной диагностики аналогичного назначения: одновременная диагностика 12 внутренних органов человека, участие в проведении обследования одного врача-терапевта вместо группы врачей, небольшой отрезок времени (10-15 минут) проведения диагностического обследования одного пациента, доклиническая диагностика, возможность использования в нестационарных условиях. Приведены результаты медицинских испытаний комплекса в медицинских учреждениях, где проводились сравнительные исследования функционального состояния внутренних органов человека, обследованных с другими стандартными методами функциональной диагностики (ЭКГ, УЗИ, клинические и биохимические лабораторные анализы и т.д.). Результаты показали большой процент совпадений диагнозов – от 73% до 93%. В протоколах медицинских испытаний отмечено, что комплекс отвечает требованиям медицинской практики по функциональным и эксплуатационным качествам, предъявляемых к приборам для проведения экспресс-диагностики и рекомендован для использования в медицинских учреждениях с целью объективизации функциональных показателей на этапе первичной диагностики, экспресс оценке эффективности лечения, а также диспансеризации населения, особенно в удаленных населенных пунктах. Приводятся также данные выборочной диспансеризации населения в п. Горячинск Прибайкальского района Республики Бурятия с помощью пульсодиагностического комплекса.

Ключевые слова: экспресс-диагностика, пульсовая диагностика, диспансеризация.

**POSSIBILITY OF PULSE DIAGNOSTIC SYSTEM FOR MEDICAL EXAMINATION
OF THE POPULATION**

V.V. BORONOEV, B.Z. GARMAEV, V.D. OMPKOV

*Institute of Physical Materials Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science,
st. Sakhyanovoi, 6, Ulan-Ude, 670047, Russia*

Abstract. The paper presents the capabilities of the developed Automated pulse diagnostic system (APDS) for express-diagnostics of functional state of internal organs during prophylactic medical examination of population. APDS has a number of advantages to similar functional diagnostics devices: simultaneous diagnosis of 12 internal organs, only one physician-diagnostician instead of a group, quick diagnostic tests (10-15 minutes), pre-clinical diagnosis, the possibility of usage outside the hospital because of the battery usage. The paper shows the results of medical tests of APDS in hospitals, where it was conducted comparative studies of the functional state of internal organs, examined by means of APDS and other standard methods of functional diagnostics (ECG, ultrasound, clinical and biochemical laboratory tests, etc.). There are large percentages of coincidences of diagnoses from 73% to 93%. In the protocols of medical tests it is mentioned that APDS meets the requirements of medical practice for functional and performance requirements of instrumentation for express-diagnostics. It is concluded that APDS is recommended for using in hospitals for updating primary diagnosis, rapid assessment of the effectiveness of treatment and prophylactic medical examination of population, particularly in remote settlements. Also there are given an example of using APDS for sample medical examination of the population in village Goryachinsk in Pribaikalsky district of the Republic of Buryatia.

Keywords: express diagnosis, pulse diagnosis, prophylactic medical examination.

Здоровье населения является одним из важнейших индикаторов уровня экономического развития общества. Задача повышения уровня здоровья населения, помимо формирования здорового образа жизни, включает своевременный контроль его состояния здоровья, который, в свою очередь, позволит уменьшить риск осложнений и переходов заболеваний в хроническую форму, значительно снижающих качество жизни пациента. Безусловным залогом успешного лечения является своевременное обращение

людей за квалифицированной медицинской помощью на более ранних этапах заболевания. В значительной степени решать эту задачу позволяет проведение своевременной диспансеризации населения.

Однако проведение диспансеризации предполагает значительные временные и трудовые затраты, что приводит к увеличению времени между очередными обследованиями и, соответственно, ограничению охвата населения. Использование предлагаемой нами методики диспансеризации с уменьшенными трудовыми затратами позволит увеличить охват населения и уменьшить время между их проведением за счет использования экспресс методики оценки функционального состояния организма человека с использованием *автоматизированного пульсодиагностического комплекса (АПДК)* тибетской медицины, методологическую основу которой составляет метод диагностики по пульсу, используемый в тибетской медицине.

Целью работы является демонстрация возможностей АПДК тибетской медицины для ускорения процесса диспансеризации населения.

Материалы исследования. Лаборатория волновой диагностики живых систем Института физического материаловедения *Сибирского отделения Российской академии наук (СО РАН)* г. Улан-Удэ совместно с базовым медицинским учреждением – Автономным учреждением Республики Бурятия «Республиканским клиническим госпиталем ветеранов войн» – работает над проблемой объективизации и автоматизации методов диагностики заболеваний в тибетской медицине с 1983 года с привлечением живых носителей (врачей-экспертов) этой традиции. Результатом этой работы в течение 1992-1993 г.г. стало создание АПДК [1, 7, 9]. Отметим, что АПДК позволяет проводить диагностику состояния человека по традиции европейской и тибетской медицинских систем.

АПДК разрешен и рекомендован Министерством здравоохранения Республики Бурятия (РБ) для использования в медицинских и научных учреждениях региона и внедрен в ряде медицинских учреждений Бурятии. Результаты работы по созданию АПДК одобрены на межрегиональной ассамблее «Здоровье населения Восточной Сибири» (Новосибирск), региональной ассамблее «Здоровье населения Сибири» (Иркутск), рабочем совещании межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Сибири» (Улан-Удэ), заседании Президиума СО РАМН (Новосибирск) и рекомендованы для широкого внедрения в практическое здравоохранение. АПДК включен в список «Важнейшие законченные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы институтов Сибирского отделения Российской академии наук», представленный Министерством науки и технической политики Российской Федерации совместно с Сибирским отделением РАН (Новосибирск, 1996) по разделу «Медицина и здравоохранение» и рекомендован министерствам и ведомствам для инвестирования [1].

На рис. представлен общий вид АПДК: ноутбук, аналогово-цифровой блок, два комплекта трехточечных датчиков пульса. Аналогово-цифровой блок имеет автономный блок питания в виде малогабаритных аккумуляторов, что вкупе с ноутбуком обеспечивает возможность использовать АПДК в стационарных условиях в отсутствие электроэнергии в течение 8 часов.

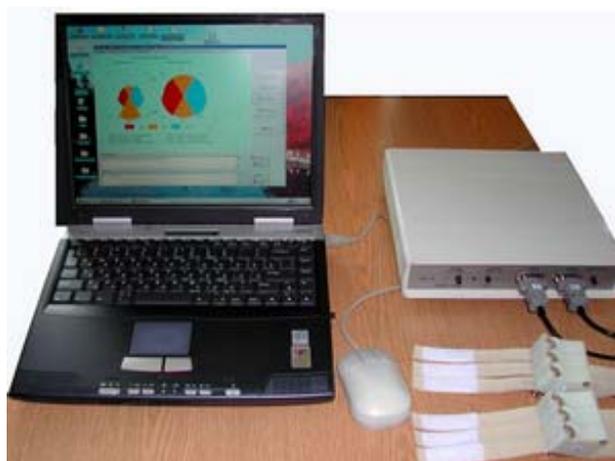


Рис. Общий вид АПДК: ноутбук, аналогово-цифровой блок, два комплекта трехточечных датчиков пульса

АПДК имеет возможность проведения интегральной оценки функционального состояния организма в целом, а также экспресс-диагностику 12 внутренних органов одновременно, включая дыхательную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую системы организма человека [2]. Это достигается за счет математических методов анализа пульсовых сигналов, синхронно снятых высокочувствительными датчиками с шести канонических точек лучевых артерий обеих рук пациента согласно

канонам пульсовой диагностики тибетской медицины. Анализ осуществляется с помощью специально разработанных математических алгоритмов, гарантирующих высокую точность и эффективность диагностических оценок [4-6, 11, 13-15].

Одной из главных особенностей АПДК является доклиническая диагностика функционального состояния внутренних органов, когда еще отсутствуют симптомы заболевания органов или систем, но уже есть признаки нарушения их функционирования, называемые досимптомной стадией заболевания. Это позволит эффективнее контролировать уровень здоровья населения, предотвращая острую стадию заболевания, уменьшая риск осложнений и переходов заболеваний в хроническую форму.

Таким образом, выборочный или полный мониторинг состояния здоровья населения с использованием АПДК обладает рядом преимуществ перед другими методами диспансеризации:

– с помощью АПДК появляется возможность проведения экспресс оценки 12 внутренних органов одновременно, а также интегрального состояния человека в целом,

– участие в проведении диспансеризации с помощью АПДК одного врача-диагноста, вместо группы врачей,

– проведение процедуры диагностического исследования обследуемого за 10-15 минут,

– возможность функционирования АПДК в нестационарных условиях в течение 8 часов.

Данные преимущества позволяют использовать АПДК для проведения оперативного мониторинга состояния здоровья населения в условиях удаленности населенного пункта от медицинских учреждений или для оперативного распределения в медицинских учреждениях потока пациентов по врачам (узким специалистам) при входном контроле пациентов.

В 2011 году по рекомендации Республиканского агентства по развитию промышленности, предпринимательства и инновационных технологий проведены медицинские испытания АПДК в медицинских учреждениях республики Бурятия: «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» [12], «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», «Центр восточной медицины». Результаты сравнительных исследований функционального состояния внутренних органов человека, обследованных с помощью АПДК и другими стандартными методами функциональной диагностики (ЭКГ, УЗИ, клинические и биохимические лабораторные анализы и т.д.) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Процент корректных диагнозов АПДК

Орган	Количество пациентов	совпадение диагнозов (%)
Сердце	32	84
Тонкий кишечник	52	92
Поджелудочная железа	49	73
Желудок	55	86
Левая почка	37	79
Половая система	54	92
Легкие	39	84
Толстый кишечник	45	91
Печень	50	89
Желчный пузырь	54	79
Правая почка	40	93
Мочевой пузырь	44	79

В протоколах медицинских испытаний отмечено, что АПДК отвечает требованиям медицинской практики по функциональным и эксплуатационным качествам, предъявляемым приборам для проведения экспресс-диагностики. Сделан вывод, что АПДК может быть рекомендован для использования в медицинских учреждениях, как в стационарах, так и в поликлиниках с целью объективизации функциональных показателей на этапе первичной диагностики, экспресс-оценке эффективности лечения, а также диспансеризации населения, особенно в удаленных населенных пунктах [12].

По результатам многоэтапных АПДК в клинических условиях комплекс разрешен и рекомендован Министерством здравоохранения (МЗ) Республики Бурятия для использования в медицинских и научных учреждениях региона и внедрен в ряде медицинских учреждений Бурятии: Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», Государственное автономное учреждение здравоохранения (ГАУЗ) «Республиканский клинический лечебно-реабилитационный центр «Центр восточной медицины» МЗ Республики Бурятия.

На примере выборочного мониторинга состояния здоровья населения Прибайкальского района Республики Бурятия в п. Горячинск (июль 2012 г.) на базе бальнеологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница восстановительного лечения «Центр восточной медицины» МЗ РБ с участием врачей больницы проведены испытания АПДК с целью оценки его возможностей по повышению эффективности диспансеризации населения [8] в соответствии с методиками, изложенными в [3, 10].

В обследовании приняли участие 56 человек в возрасте от 18 до 58 лет (средний возраст 44 года, младше 30 лет – 10 человек). Результаты выборочного мониторинга показали, что самыми распространенными функциональными нарушениями среди населения являются нарушения в работе сердца – 46%, печени – 43%, мочевого пузыря – 41%. Отметим, что среди мужчин наиболее распространены нарушения в работе сердечно-сосудистой системы – 73% и в работе органов половой сферы – 47%, что вносит существенный вклад в общий процент этих функциональных нарушений. Результаты обследования женщин показали следующие результаты в отклонениях функционального состояния внутренних органов: мочевой пузырь – 48%, толстый кишечник – 35% и желчный пузырь – 35%. Однако в среднем по всей группе обследуемых преобладают функциональные отклонения сердечно-сосудистой системы. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Процентное распределения функциональных нарушений по органам

Орган	всего (%)	мужчин (%)	женщин (%)
сердце	46	73	32
печень	43	47	42
тонкий кишечник	26	27	26
толстый кишечник	30	20	35
мочевой пузырь	41	27	48
легкие	22	20	23
желчный пузырь	28	13	35
желудок	28	33	26
селезенка	39	40	39
органы половой сферы	33	47	26
позвоночник	13	7	16
почки	22	20	23

Результаты выборочной диспансеризации подтвердили эффективность использования АПДК вследствие высокой точности оценки функционального состояния внутренних органов, сокращения времени обследования человека, привлечения одного врача-диагноста больницы вместо группы врачей разных специальностей, необременительности и безопасности предложенного неинвазивного метода экспресс диагностики. Достоверность представленных результатов диспансеризации основана на результатах верификации АПДК.

Заключение. По результатам медицинских испытаний АПДК, которые показали большой процент совпадений диагнозов – от 73% до 93%, и по результатам выборочной диспансеризации населения удаленного поселка, можно отметить также преимущества комплекса, как высокая точность диагностики, сокращенное время обследования, необременительность для пациента, эффективность использования стационарозамещающих технологий. Это позволяет нам дать рекомендацию на использование АПДК тибетской медицины для диспансеризации населения отдаленных районов Республики Бурятия.

Литература

1. Автоматизированный пульсодиагностический комплекс тибетской медицины (АПДК). Важнейшие законченные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы институтов Сибирского отделения РАН. М-во науки и технической политики РФ: РАН. Сиб. отд-ние. Новосибирск, 1996. С. 300–301.
2. Азаргаев Л.Н., Бороноев В.В., Тарнуев В.А. Методика работы на автоматизированном пульсодиагностическом комплексе тибетской медицины. Улан-Удэ.: изд-во Бурятского университета, 2000. 88 с.
3. Аюшеева Л.В., Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Лебединцева И.В., Леднева И.П., Пупышева Н.В. Анализ продолжительности периодов пульсового сигнала при тибетской диагностике нарушения активности регуляторных систем // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 18–23.

4. Бороноев В.В., Омпоков В.Д. Возможности преобразования Гильберта-Хуанга в задаче обработки и анализа биомедицинских сигналов // Биомедицинская радиоэлектроника. 2014. №3. С. 40–44.
5. Бороноев В.В., Лебединцева И.В. Особенности вейвлет-образов пульсовых сигналов при нарушении функционирования регулирующих систем организма // Успехи современной радиоэлектроники. 2008. № 2. С. 45–52.
6. Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Лебединцева И.В. Особенности непрерывного вейвлет-преобразования пульсовых сигналов // Оптика атмосферы и океана. 2007. Т. 20, № 12. С. 1142–1146.
7. Бороноев В.В. Пульсовая диагностика заболеваний в тибетской медицине: физические и технические аспекты. Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2005. 294 с.
8. Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Омпоков В.Д. Результаты диспансеризации населения Прибайкалья методами тибетской медицины // Проблемы устойчивого развития региона: VIII школа-семинар молодых ученых России: Материалы докладов. Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. С.17–19.
9. Бороноев В.В. Физические основы пульсовой диагностики заболеваний в тибетской медицине: Дисс. ... д-ра физ.-мат. наук. Иркутск, 1999. 250 с.
10. Косыгина Л.В., Бороноев В.В., Омпоков В.Д. Оценка функционального состояния организма спортсменов на автоматизированном пульсодиагностическом комплексе методом тибетской медицины // Материалы Российской научно-методической конференции «Инновационные подходы в организации и содержании образовательного процесса в спортивной и оздоровительной деятельности». Уфа, 2008. С. 37–40.
11. Нагуслева И.В., Бороноев В.В. Особенности формы дифференциальных сфигмограмм при функциональных отклонениях регулирующих систем организма // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. № 3. С. 45–52.
12. Bardymova E.V., Boronoyev V.V., Ompokov V.D., Turtuyev Ts. D., Tsybdenov A.G., Tsybdenov G.D. The evaluation of the apds performance at the Ulan-Ude republican clinical hospital // Traditional Medicine: Ways of Integration with Modern Health Care: Proceedings of the VI International Scientific Conference. 2013. P. 106–107.
13. Boronoev V.V.; Ompokov V.D. The Hilbert-Huang Transform for biomedical signals processing // Proceedings of International Conference on Computer Technologies in Physical and Engineering Applications (ICCTPEA), 2014. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6893255> (дата обращения: 23.01.2017).
14. Boronoev V.V., Garmaev B.Z. Wavelet-based Detection Method for Physiological Pressure Signal Components // Proceedings of International Conference on Computer Technologies in Physical and Engineering Applications (ICCTPEA), 2014. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6893256> (дата обращения: 23.01.2017).
15. Boronoyev V.V., Rinchinov O.S. Methods of Spline Approximation in the Problem of Amplitude-Time Analysis of a Pulse Wave // Radiophysics and Quantum Electronics. 1998. V. 41, № 8. P. 706–715.

References

1. Avtomatizirovannyj pul'sodiagnosticheskiy kompleks tibetskoj meditsiny (APDK) [Automated pulsodiagnostic complex of Tibetan medicine]. Vazhnejshie zakonchennye nauchno-issledovatel'skie i opytно-konstruktorskie raboty institutov Sibirskogo otdeleniya RAN. M-vo nauki i tekhnicheskoy politiki RF; RAN. Sib. otd-nie. Novosibirsk; 1996. Russian.
2. Azargaev LN, Boronoev VV, Tarnuev VA. Metodika raboty na avtomatizirovannom pul'sodiagnosticheskom komplekse tibetskoj meditsiny [Technique of work on the automated pulsodiagnostic complex of Tibetan medicine]. Ulan-Ude: izd-vo Buryatskogo universiteta; 2000. Russian.
3. Ayusheeva LV, Boronoev VV, Garmaev BZ, Lebedintseva IV, Ledneva IP, Pupysheva NV. Analiz prodolzhitel'nosti periodov pul'sovogo signala pri tibetskoj diagnostike narusheniya aktivnosti reguljatornykh sistem [Analysis of the duration of pulsed signal periods in the Tibetan diagnostics of the disturbance of the activity of regulatory systems]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologij. 2010;4:18-23. Russian.
4. Boronoev VV, Ompokov VD. Vozmozhnosti preobrazovaniya Gil'berta-KHuanga v zadache obrabotki i analiza biomeditsinskih signalov [Possibilities of Hilbert-Huang transformation in the task of processing and analyzing biomedical signals]. Biomeditsinskaya radioehlektronika. 2014;3:40-4. Russian.
5. Boronoev VV, Lebedintseva IV. Osobennosti vejvlet-obrazov pul'sovykh signalov pri narushenii funkcionirovaniya reguliruyushchikh sistem organizma [Peculiarities of wavelet images of pulse signals in the event of a disturbance in the functioning of the body's regulating systems]. Uspekhi sovremennoj radioehlektroniki. 2008;2:45-52. Russian.
6. Boronoev VV, Garmaev BZ, Lebedintseva IV. Osobennosti nepreryvnogo vejvlet-preobrazovaniya pul'sovykh signalov [Features of continuous wavelet-transformation of pulse signals]. Optika atmosfery i okeana. 2007;20(12):1142-6. Russian.

7. Boronoev VV. Pul'sovaya diagnostika zabolevanij v tibetskoj meditsine: fizicheskie i tekhnicheskie aspekty [Pulse diagnosis of diseases in Tibetan medicine: physical and technical aspects]. Ulan-Ude: Izd-vo BNTS SO RAN; 2005. Russian.

8. Boronoev VV, Garmaev BZ, Ompokov BZ. Rezul'taty dispanserizatsii naseleniya Pribajkal'ya metodami tibetskoj meditsiny [The results of prophylactic medical examination of the population of the Baikal region by the methods of Tibetan medicine]. Problemy ustojchivogo razvitiya regiona: VIII shkola-seminar molodykh uchenykh Rossii: Materialy dokladov. Ulan-Ude: Izd-vo BNTS SO RAN; 2016. Russian.

9. Boronoev VV. Fizicheskie osnovy pul'sovoj diagnostiki zabolevanij v tibetskoj meditsine [dissertatsion] [Physical basis of pulse diagnosis of diseases in Tibetan medicine]. Irkutsk (Irkutsk region); 1999. Russian.

10. Kosygina LV, Boronoev VV, Ompokov VD. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya organizma sportsmenov na avtomatizirovannom pul'sodiagnosticheskom komplekse metodom tibetskoj meditsiny [Assessment of the functional state of the athletes' organism on the automated pulsodiagnostic complex by the method of Tibetan medicine]. Materialy Rossijskoj nauchno-metodicheskoy konferentsii «Innovatsionnye podkhody v organizatsii i sodержanii obrazovatel'nogo protsessa v sportivnoj i ozdorovitel'noj deyatel'nosti». Ufa; 2008. Russian.

11. Naguslaeva IV, Boronoev VV. Osobennosti formy differentsial'nykh sfigmogramm pri funktsional'nykh otkloneniyakh reguliruyushhikh sistem organizma. Biomeditsinskaya radioelektronika. 2016;3:45-52. Russian.

12. Bardymova EV, Boronoyev VV, Ompokov VD, Turtuyev TD, Tsybdenov AG, Tsybdenov GD. The evaluation of the apds performance at the Ulan-Ude republican clinical hospital. Traditional Medicine: Ways of Integration with Modern Health Care: Proceedings of the VI International Scientific Conference. 2013:106-7.

13. Boronoev VV, Ompokov VD. The Hilbert-Huang Transform for biomedical signals processing. Proceedings of International Conference on Computer Technologies in Physical and Engineering Applications (ICCTPEA). 2014. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6893255>.

14. Boronoev VV, Garmaev BZ. Wavelet-based Detection Method for Physiological Pressure Signal Components. Proceedings of International Conference on Computer Technologies in Physical and Engineering Applications (ICCTPEA). 2014. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6893256>.

15. Boronoyev VV, Rinchinov OS. Methods of Spline Approximation in the Problem of Amplitude-Time Analysis of a Pulse Wave. Radiophysics and Quantum Electronics. 1998;41(8):706-15.

Библиографическая ссылка:

Бороноев В.В., Гармаев Б.З., Омпоков В.Д. Возможности автоматизированного пульсодиагностического комплекса для диспансеризации населения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/3-1.pdf> (дата обращения: 06.07.2017). DOI: 10.12737/article_596c5e0d9b40a7.45825862.

**РАЗРАБОТКА СТРУКТУРЫ И МЕТОДИКИ РАСЧЕТА УНИВЕРСАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ
СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА, ОБУСЛОВЛЕННОГО РАБОТОЙ
В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА**

А.Г. ХРУПАЧЕВ*, А.А. ХАДАРЦЕВ**, И.А. КАБАНОВ***

*ТРО МОО «АМТН», ул. Смидович, 12, Тула, 300028, Россия

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

***ООО «Кирпичный завод «Браер»,

ул. Кирпичная, д. 1А, пос. Обидимо, Ленинский район, Тульская область, 301132, Россия

Аннотация. В настоящее время для оценки скрытого риска повреждения здоровья во вредных условиях труда рекомендуется использовать международный классификатор функциональных нарушений здоровья МКФ ВОЗ.

Для его гармонизации с отечественной классификацией классов условий труда – Руководство Р2.2.2005, в работе с учетом фундаментальных физиологических законов Хабера (дозовый принцип гигиенического нормирования) и Вебера–Фехнера была обоснована методика расчета показателя безопасного трудового стажа – как косвенного индикатора динамики изменения здоровья работающих в условиях труда, не отвечающих требованиям гигиенических нормативов.

Универсальность предлагаемого показателя заключается в том, что он обладает свойствами определенности и информативности, а также доступным в понимании его социально-экономического смысла.

Практика применения разработанного показателя на предприятиях строительной отрасли и оборонного комплекса показала его приоритетность для целей оценки социально-экономической эффективности разрабатываемых мероприятий по охране труда.

Ключевые слова: профессиональный риск, безопасный трудовой стаж, социально-экономическая эффективность, математическое моделирование.

**DEVELOPMENT OF THE STRUCTURE AND METHODOLOGY OF CALCULATION
OF THE UNIVERSAL INDICATOR OF SOCIAL AND ECONOMIC DAMAGE CAUSED BY
WORK IN ADVERSE LABOR CONDITIONS**

A.G. KHRUPACHEV*, A.A. KHADARTSEV**, I.A. KABANOV***

*Tula regional branch of the interregional public organization «Academy of Medical and Technical Sciences», Smidovich str., 12, Tula, 300028, Russia

**FSBEI HE «Tula state university», Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

***LLC "Brick factory «Braer»",

Kirpichnaya str., 1A, vil. Obidimo, Leninsky district, Tula region, 301132, Russia

Abstract. At the present time to assess the latent risk of injury to health in harmful working conditions, it is recommended to use the International Classification of functional disorders of the ICF WHO's health.

To harmonize it with the domestic classification of classes of working conditions - Manual P2.2.2005, the methodology for calculating the indicator of safe working experience, taking into account the fundamental physiological laws of Haber (the dose-based principle of hygienic rationing) and Weber-Fechner has been justified. The indicator of safe working experience was considered as an indirect indicator of the dynamics of changes in the health of workers in labor conditions that don't meet the requirements of hygienic standards.

The universality of the proposed indicator is that it has the properties of certainty and it is informative, as well as accessible in the understanding of its socio-economic meaning.

The practice of using the developed indicator at the enterprises of the construction industry and the defense complex has shown its priority for assessing the social and economic effectiveness of the measures being developed to protect labor.

Keywords: professional risk, safe work experience, social and economic efficiency, mathematical modeling

Разработка структуры профессионального риска, это только первый этап решаемой задачи – количественной оценки натуральных и монетарных показателей социального и экономического ущерба, одной из его составляющих. Если методики расчета экономического ущерба проявленного и скрытого риска достаточно отработаны, то оценка социального ущерба решена частично. В 1985 году *Международ-*

ной комиссией по радиологической защите (МКРЗ), был опубликован доклад по проблеме количественного обоснования единого индекса вреда [16]. Предполагалось, что продолжительность потерь времени нормального здоровья и деятельности в результате травматизма и профессиональных болезней, могла бы быть основой для общего индекса профессионального вреда, который выражается в *годах потерянной здоровой жизни*. Так как, установление количественного показателя ущерба, является ключевой задачей рассматриваемой проблемы, то подходы к ее решению нашли отражение в последующих, в близких по идеологии исследованиях по оценке и сравнению риска, выполненных МОТ, ВОЗ и Всемирным Банком. В отчете Всемирного Банка о развитии мира «Инвестиции в здоровье» впервые применен показатель *DALY* – количество откорректированных на инвалидность лет жизни. Исходя из того, что в идеале человек должен прожить свою жизнь целиком и без болезней, основная идея *DALY* заключается в следующем:

– любой недуг приводит к потере качества жизни и может быть причиной преждевременной смерти. Показатель *времени не дожития* – *YLL* (*Years Life Lost*)

– каждый эпизод заболевания также приводит к *потерям здоровья* – *YDL* (*Years Lost to Disability*).

Графическое представление концепции *DALY* представлено на рис. 1 [29, 30].

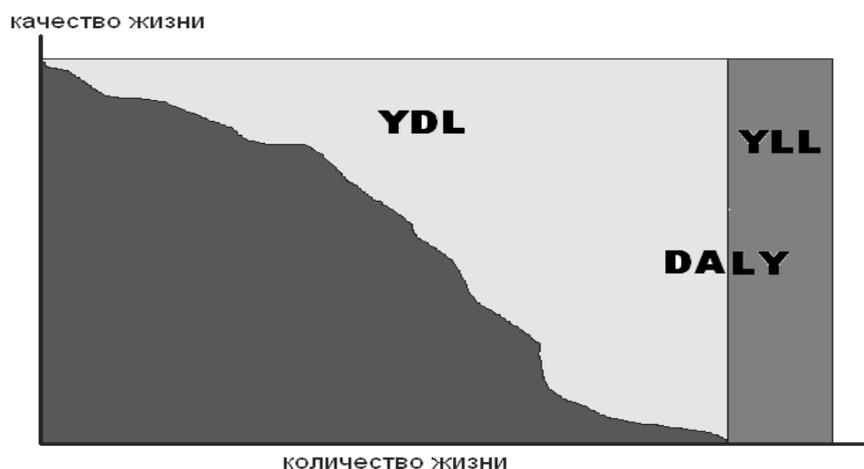


Рис. 1. Визуализация методики *DALY*

Степень потери здоровья при том или ином заболевании зависит от его тяжести и продолжительности и определяется по зависимости (1) с помощью индивидуальных характеристик человека и весовых коэффициентов инвалидизации (тяжести заболевания) – *D*.

$$DALY = - \left[\frac{(D)(Ce^{-\beta a})}{(\beta + r)^2} \right] \left[e^{-(\beta+r)L} (1 + (B+r)(L+a)) - (1 + (r+\beta)a) \right] \quad (1)$$

Так как, каждый эпизод заболевания и травмы приводит к потерям здоровья – за счет ухудшения *качества жизни*, оцениваемого по таким показателям: как возможность общения; подвижность; способность к самообслуживанию и т.п., то, численные значения коэффициента *D* находятся в диапазоне от 1 – для смерти, до 0 – для здоровья в целом. Специалисты Всемирного банка и ВОЗ, разработали специальные таблицы, которые содержат весовые коэффициенты, отражающие степень потери здоровья, при том или ином заболевании (табл. 1) [11].

Значения весовых коэффициентов инвалидизации, в зависимости от тяжести травмы и заболевания

Класс Описание	Весовой коэффициент <i>D</i>
1. <i>Ограниченная способность исполнять, по крайней мере, одну деятельность в одной из следующих областей:</i> отдых, образование, воспроизведение потомства, профессиональная деятельность.	0,096
2. <i>Ограниченная способность исполнять большинство действий в одной из следующих областей:</i> отдых, образование, воспроизведение потомства, профессиональная деятельность.	0,220
3. <i>Ограниченная способность исполнять действия в двух или более из следующих областей:</i> отдых, образование, воспроизведение потомства, профессиональная деятельность.	0,400
4. <i>Ограниченная способность исполнять большинство видов деятельности во всех нижеисследующих областях:</i> отдых, образование, воспроизведение потомства, профессиональная деятельность.	0,600
5. <i>Требуется помощь для ежедневной деятельности</i> типа приготовление пищи, посещение магазина, работы по дому и т.д.	0,810
6. <i>Требуется помощь для ежедневной деятельности</i> типа приёма пищи, соблюдения личной гигиены, пользование туалетом и т.д.	0,920

Таким образом, *DALY* – количественный показатель ущерба, который отражает общее количество потерянного здоровья для всех случаев, вне зависимости от того, является ли это преждевременной смертью или в какой-то степени отражает инвалидизацию на протяжении определенного периода времени.

Оценка скрытого ущерба здоровью. Для оценки скрытого профессионального риска целесообразно применить *классификатор* МКФ, который с помощью набора доменов здоровья и доменов, связанных со здоровьем, описывает конкретную ситуацию индивида в конкретной ситуации, сложившейся в условиях окружающей его производственной среды. Применение МКФ базируется на следующих фундаментальных и прикладных положениях:

– **Функции организма** – это физиологические функции систем организма (включая психические функции).

– **Нарушения** – это проблемы, возникающие в функциях или структурах организма, такие как существенное отклонение или утрата, при этом:

Нарушения представляют собой отклонения от определенных общепринятых популяционных стандартов биомедицинского статуса организма и его функций, уточнение их составляющих осуществляется преимущественно специалистами, оценивающими физическое и психическое функционирование в соответствии с этими стандартами. *Нарушения* могут быть: временными или постоянными; прогрессирующими; регрессирующими или стабильными; перемежающимися или непрерывными.

Отклонение от популяционной нормы может быть незначительным или выраженным, а его степень с течением времени может меняться в ту или иную сторону. Одни *нарушения* могут приводить к другим нарушениям, например, потеря мышечной силы может ограничивать двигательные функции, функции сердца могут иметь отношение к изменению функций дыхания, нарушение восприятия может быть связано с функциями мышления. Общий диапазон процентных значений функциональных отклонений дан в виде негативной шкалы обозначения величины и выраженности нарушения при сравнении с совокупными популяционными стандартами, представлен в табл. 2.

Выраженность функциональных нарушений и диапазон их отклонений в процентах

Определитель домена	Выраженность функционального нарушения	Диапазон величины нарушения
xxx	НЕТ нарушений (<i>никаких, отсутствуют, ничтожные</i>)	0-4%
xxx	ЛЕГКИЕ нарушения (<i>незначительные, слабые</i>)	5-24%
xxx	УМЕРЕННЫЕ нарушения (<i>средние, значимые</i>)	25-49%
xxx	ТЯЖЕЛЫЕ нарушения (<i>высокие, интенсивные</i>)	50-95%
xxx	АБСОЛЮТНЫЕ нарушения (<i>полные</i>)	96-100%

В рамках МКФ работоспособность рассматривается, как определитель *потенциальная способность* (капацитет) – способность индивида выполнять, или справляться с какой-либо задачей или действием. Этот определитель предназначен для отражения наиболее высокого уровня возможного функционирования, которого может достигнуть индивид в данном домене и в данный момент. Исходя из этого, безвредный стаж индивидуума – это период, в котором высокий исходный уровень работоспособности человека снижается до среднего уровня, определяемого требованиями конкретного рабочего места, и за который не наступает реализация вероятности производственно-обусловленных и/или профессиональных болезней, сохраняется адаптированность к условиям труда и выполняемой работе, а производственные вредности и иные факторы риска и имеющиеся соматические заболевания различной этиологии не мешают работнику исполнять свои обязанности должным образом [10].

Сегодня, методология определения безвредного стажа работы продолжительностью 40 лет [10], в условиях труда не превышающих гигиенические нормативы, базируется на основополагающем положении «Руководства Р 2.2.2006-05»: *Оценка вредного воздействия, факторов производственной среды основана на принципе дифференциации условий труда по степени отклонений параметров производственной среды в соответствии с выявленным влиянием этих отклонений на функциональное состояние и здоровье человека*. Выявленные корреляционные зависимости между различными условиями труда, и сроками развития производственно-обусловленных и профессиональных заболеваний позволили установить, что время развития производственно-обусловленных болезней (хронические болезни, которые опосредованно связаны с работой) отличается от прогнозируемых сроков на $\pm 1-2$ года, а ранние признаки профессионального заболевания выявляются примерно через 4 года, после прогнозируемой величины безвредного стажа, при условии продолжения работы в этой специальности. Это объясняется длительностью процедуры подтверждения диагноза [10, 15].

Важность учета стажа работы при оценке индивидуального профессионального риска достаточно очевидна, поскольку с увеличением стажа возрастает нагрузка воздействия факторов производственной среды и трудового процесса. В этом отношении, стаж работы во вредных условиях труда хорошо коррелирует с понятием накопленной суммарной дозы воздействия [2, 7].

То, что существует прямая взаимосвязь между трудовым стажем и здоровьем, известно давно, и описано законом Хабера (2), который гласит: *«серьезность возникшего заболевания (H) пропорциональна концентрации продукта (C) и времени воздействия (t)»* [13].

$$H = C \times t \quad (2)$$

Эта зависимость представляет собой не что иное, как упрощенное математическое описание дозы. Следовательно, зная величину накопленной дозы вредного воздействия, можно перейти к опосредованной характеристике профессионального здоровья – показателю *безопасного трудового стажа* (БТС). Именно этот показатель позволяет единообразно объединить все виды натурального ущерба от функциональных сдвигов в организме работников в результате работы в неблагоприятных условиях труда: заболеваемость, инвалидизацию (кроме профессиональной) и преждевременную смертность. Т.е., показатель БТС может априорно оценивать относительные и абсолютные показатели ущерба, и дать ответ на ключевой вопрос: «На-сколько, или, во-сколько раз будет исчерпан безопасный потенциал профессионального здоровья работника, в любой временной момент его трудового стажа?»

Таким образом, разработка методики расчета показателя *безопасного трудового стажа* – как *косвенного индикатора динамики изменения здоровья работающих в условиях труда не отвечающих требованиям гигиенических нормативов*, является инструментом априорной оценки **профессионального риска**, влияния факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье. Так как связь между искомой величиной (здоровьем работника), и косвенным показателем (продолжительность безопасного трудового стажа) носит функциональный характер, то задача, определения численных значений отклонений показателей здоровья, сводится к вычислению изменения функции косвенного показа-

теля, аргументами которой являются: *время работы, и текущие значения гигиенических критериев факторов производственной среды и трудового процесса* [26].

Теоретическим базисом, позволяющим обосновать критерии количественной оценки безопасного потенциала профессионального здоровья, работающих в различных классах условий труда, является дозовый принцип гигиенического нормирования. Доза, как фундаментальная категория медицины труда, в физико-биологическом плане отражает взвешивание вредного и опасного потенциала производственного фактора и его интегрирование за время действия, а в гигиеническом – соотношение с ПДУ. В идеальном случае, когда концентрации и уровни вредных факторов производственной среды не превышают гигиенических нормативов в течение всего времени работы (стажевая доза), безопасный (оптимальный) трудовой стаж – T_0 достигает 40 лет. Повышение концентраций и энергетических уровней, а также более длительная продолжительность рабочих смен, приводит к тому, что безопасная доза «вырабатывается» за более короткий срок, т.е. фактическая продолжительность *допустимого* трудового стажа – T_d , исходя из условия обеспечения безопасности работника, будут меньше. Разница между, оптимальным, и допустимым трудовым стажем ($T_0 - T_d$) представляет собой – абсолютный количественный показатель неиспользованного потенциала безопасного трудового стажа (НПБС_A), конкретного работника (3).

$$НПБС_A = (T_0 - T_d) \quad (3)$$

Для оценки ущерба, обусловленного наличием рабочих мест с вредными условиями труда, на уровне государства, региона, отрасли, предприятия и т.п., целесообразно применять относительный показатель НПБС_о, который измеряется в процентах, по зависимости (4), и показывает, какую реальную долю оптимального трудового стажа не использует группа работников, без ущерба для своего здоровья [6, 9].

$$НПБС_о = \left(1 - \sum \frac{T_d}{T_0}\right) \cdot 100\% \quad (4)$$

То, что показатель НПБС является универсальным, с позиций количественной оценки социально-экономического ущерба, наносимого личности и обществу подтверждает следующий пример.

По результатам аттестации на рабочем месте сварщика выявлены следующие вредные факторы: сварочный аэрозоль; нагревающий микроклимат; шум и тяжесть трудового процесса, в результате чего показатель НПБС_A составил 30 лет. Это говорит о том, что в существующих условиях труда он может работать, с минимальным риском для здоровья, не более 10 лет ($40 - 10 = 30$), а в случае дальнейшего продолжения работы в профессии возможны два варианта развития событий.

Первый – *гуманный*: в этом случае, после выработки безопасного стажа, в целях сохранения здоровья работника предполагается его уход из профессии. Именно такой подход к решению проблемы, как следует из сообщения на Всероссийской неделе охраны труда 2017 г. министра М. Топилина, предполагает, разрабатываемый Минтруда РФ законопроект, *обязывающий работодателей выявлять ранние признаки профессиональных заболеваний и правильно тратить деньги на выведение из вредной профессии и переобучение – чем платить различные пособия по утрате трудоспособности, по потери заработка и т.д.* Концептуально изложено все верно. Но при этом совершенно не учитывается тот факт, что, идя по этому пути, вместо улучшения условий труда, общество теряет квалифицированного специалиста на 30 лет раньше, чем можно было бы использовать его профессиональный потенциал. Более того, предприятию необходимо будет решить вопрос с его трудоустройством, а так же, подготовить на его место новую полноценную замену, что в нынешних условиях крайне проблематично. Но, и вновь обученный специалист, через 10 лет, по той же причине, будет вынужден уйти, а следовательно ему вновь придется подбирать замену и т.д. Т.е. при существующих условиях труда, за *один полноценный стажевый срок, на этом рабочем месте должны будут заняты 4 человека вместо одного, и как следствие этого, государство, в виде социального и экономического ущерба, теряет возможность использовать рабочий потенциал трех человек на других рабочих местах и отраслях промышленности.* Кроме того, каждому из них, на протяжении всех 40 лет государство, в соответствии со статьями: 92; 94; 117; 147; 222 ТК РФ, будет обязано предоставить ему различные виды социально-экономических доплат и компенсаций за работу во вредных условиях труда.

В случае реализации *рискового* варианта, сварщик продолжит работать в профессии до пенсии (если доработает). Но при этом, неизбежны проблемы со здоровьем, которые будут порождать нарастающим итогом, различные виды социально-экономические затрат из-за роста *заболеваемости с временной утратой трудоспособности* (ЗВУТ), возможной инвалидизации, и сопутствующего им санаторно-курортное лечение и других видов реабилитации.

Казалось бы, налицо тупиковая дилемма. Но, она имеет практическое решение, если применить предлагаемый показатель НПБС_A, который позволяет выполнить дифференцированную количественную оценку влияния каждого вредного фактора, присутствующего на рабочем месте сварщика, на сокращение безопасного стажа работы. Т.е. в соответствии с требованием п.4.2. ГОСТ Р 51901.22—2012 «Реестр

риска» - достичь точного понимания и определения проблем, требующих решения, которые напрямую не следуют из описаний опасных событий. Допустим: $НПБС_A$ от воздействия сварочного аэрозоля составляет – 18 лет; $НПБС_A$ от показателей микроклимата – 5 лет; $НПБС_A$ от шума – 4 года, а $НПБС_A$ от тяжелых условий труда – 3 года. Все просто и понятно, ведь численные значения $НПБС_A$, являются убедительным основанием для разработки адресных организационно-технических мероприятий по охране труда, ежегодно разрабатываемых на предприятии, и, как правило, направленных на снижение воздействия доминирующего вредного фактора. В том случае, если одномоментное решение этой частной задачи, в рамках достижения стратегической – максимального увеличения продолжительности безопасного стажа работы сварщика, в текущий момент сопряжено со значительными материальными затратами, получить желаемый результат можно поэтапно. Вначале, выбирают наиболее дешевые способы, позволяющие последовательно минимизировать вредное воздействие прочих факторов, (а они, в рассматриваемом примере, в сумме составляют 40% общего БПТС_A). При таком подходе максимально реализуется принцип *ALARA – принцип рациональной оптимизации защиты от опасностей и рисков, путем применения максимально возможной защиты, исходя из критерия её достижимости в технико-технологическом и социально-экономическом смыслах* [3]. В этом случае у предприятия появляется возможность пролонгировано аккумулировать финансовые средства на решение задачи по улучшению качества воздуха на рабочем месте, одновременно снижая суммарное значение показателя $НПБС_A$ за счет других вредных факторов на 12 лет.

Т.к., применение показателя $НПБС_A$ направлено на решение персонализированных задач охраны труда на уровне конкретного рабочего места, с позиций минимизации риска для здоровья и их экономической целесообразности, то, ключевым моментом их решения (3, 4), является определение численных значений дозы вредного воздействия того или иного фактора.

Количественные значения дозы, в свою очередь определяются посредством *вспомогательных показателей – аргументов* (сомножители в уравнении Хабера) – значениями концентраций ($мг/м^3$) и энергетических уровней (Па, Вт.) вредных и опасных факторов производственной среды, а так же временем их воздействия (ч, год). Этот набор показателей является достаточным и удобным инструментом для решения задачи определения допустимого стажа работы, в зависимости от величины полученной дозы. Методики расчета сменной, годовой и стажевой дозы, в настоящее время достаточно хорошо отработаны и подробно описаны для каждого вредного фактора производственной среды и трудового процесса [1, 4, 5, 12, 17, 18, 25, 27, 28].

Этот теоретический базис, интерпретированный к особенностям технологического процесса изготовления кирпича в ООО «Кирпичный завод БРАЕР», был использован для разработки компьютерных программ для определения: *дозовой нагрузки; продолжительности безопасного трудового стажа и показателя БПБС* работников, занятых в производственном процессе. В частности, разработанная программа [19] позволила рассчитать относительные дозы шума и допустимый стаж работы персонала, занятого на всех этапах изготовления кирпича. Интерфейс программы, для оценки уровня потенциальной опасности при работе в условиях повышенного уровня шума, представлен на рис. 2.

The image shows a software window titled "Form1" with a blue title bar. The main area is light gray and contains the following elements:

- Расчет стажа** (Calculation of tenure)
- ШУМ** (NOISE)
- Input field: 85, label: уровень шума (noise level)
- Input field: 7, label: время (time)
- Button: Рассчитать (Calculate)
- Output field: 2.77046512442915, label: относительная доза (relative dose)
- Output field: 14.4380088553694, label: допустимый стаж работы (permissible work duration)
- Output field: 63.9049778615766, label: НПБС (NSP3)

Рис. 2. Интерфейс программы расчета относительной дозы шума, допустимого стажа и показателя БПБС0 работника

Полученные результаты позволили дать оценку социального ущерба в виде: абсолютного индивидуального показателя неиспользованного потенциала безопасного трудового стажа конкретного работника (НПБС_і), и его производных: абсолютного группового (НПБС_{гр.і}) и относительного группового (НПБС_о), характеризующие интегральные социальные потери, как на каждом рабочем месте, так и на предприятии в целом (табл. 3).

Таблица 3

Показатели потерь безопасного трудового стажа основных рабочих, занятых в технологическом процессе изготовления кирпича, в результате вредного воздействия производственного шума

Рабочее место № п/п	Относительная сменная доза	Допустимый стаж работы, годы	НПБС _і годы	Кол-во работающих	НПБС _{гр.і} годы	НПБС _о %
1	0.5	40	0	9	0	0
2	0.5	40	0	8	0	0
3	2,8	14	26	13	338	65
4	0.5	40	0	13	0	0
5	3,5	11,5	28,5	6	171	71
5/1	3,5	11,5	28,5	5	143	71
6	2,2	18	22	7	154	55
7	1,96	20	20	9	180	50
8	1,96	20	20	6	120	50
Итого				76	1106	36

Так как, операция разбраковки продукции на РМ №5/1 и РМ №7 сопряжена со значительными физическими нагрузками, а на рабочем месте оператора садки кирпича и разбраковщика (РМ №5 и РМ №5/1) показатели микроклимата превышали допустимые значения, для оценки их вредного воздействия были разработаны соответствующие компьютерные программы расчета:

– вероятности развития патологических нарушений в зависимости от числа выполняемых движений и величины статической нагрузки в течение рабочей смены. Допустимой продолжительности трудового стажа (рис. 3) [22];

– вероятности возникновения варикозного расширения вен (ВРВ) нижних конечностей в зависимости от времени пребывания работника в ортостатическом положении (% от смены) и стажа работы (рис. 3) [20];

– годовых и стажевых доз теплового воздействия на организм, и определения фактического класса условий труда в зависимости от продолжительности трудового стажа (рис. 4) [21].

Тяжесть трудового процесса

<input type="text" value="30000"/>	число движений
<input type="text" value="24.3746411466186"/>	вероятность патологии по числу движений
<input type="text" value="10000"/>	статическая нагрузка, Н*с
<input type="text" value="9.91997415746186"/>	вероятность патологии по статической нагрузке

ВРВ

<input type="text" value="40"/>	стаж работы, лет
<input type="text" value="70"/>	процент от смены
<input type="text" value="78.55"/>	вероятность ВРВ от стажа, %
<input type="text" value="30.8"/>	заболеваемость ВРВ от продолжительности, %
<input type="text" value="4"/>	класс условий труда от стажа
<input type="text" value="3"/>	класс условий труда от продолжительности смены

Рис. 3. Интерфейс программы расчета вероятности развития патологических нарушений, и варикозного расширения вен, у работающих в тяжелых условиях труда

Доза тепловой нагрузки

Определение годовой и стажевой дозы тепловой нагрузки на организм

Исходные данные

Индекс ТНС	<input type="text" value="5,8"/>	
Кол-во часов в смену	<input type="text" value="6"/>	час
Масса тела	<input type="text" value="90"/>	кг
Кол-во смен в году	<input type="text" value="200"/>	
Стаж	<input type="text" value="20"/>	лет

Годовые параметры

Допустимая доза	<input type="text" value="1740"/>	кДж
Фактическая доза	<input type="text" value="4766,4"/>	кДж
Относительная доза	<input type="text" value="2.74"/>	

Стажевые параметры

Накоплено тепла за стаж	<input type="text" value="95328"/>	кДж
Доля теплового ресурса	<input type="text" value="136.97"/>	%
Фактическая ТНС	<input type="text" value="8.21"/>	
Класс условий труда	<input type="text" value="4"/>	

Рис. 4. Интерфейс программы для расчета годовых и стажевых доз теплового воздействия на организм и определения фактического класса условий труда

Для определения интегрального показателя *неиспользованного потенциала безопасного трудового стажа* (НПБС_{ЛИ}), учитывающего сочетанное воздействие вредных факторов производственной среды и трудового процесса различной природы, на данном этапе исследований было использовано положение, согласно которому их влияние на организм происходит по типу частичной суммации, и рассчитывается по зависимости (5) [23].

$$НПБС_{ЛИ} = \sqrt{\sum НПБС_i^2} \quad (5)$$

Интерфейс программы расчета интегрального стажа работы, представленный на рис. 5, позволил рассчитать показатели НПБС_{ЛИ} с учетом вредного воздействия на рабочих местах технологического процесса изготовления кирпича: шума; повышенной температуры и тяжести трудового процесса (табл. 4).

Допустимый стаж при воздействии: (годы)	
микроклимата	7
шума	18
вибрации	25
АПДФ	16
химических факторов	10
тяжести труда	25

Интегральный стаж работы (годы)	2.96
---------------------------------	------

Вычислить

Рис. 5. Интерфейс программы расчета интегрального стажа работы

Интегральные показатели потерь безопасного трудового стажа рабочими, занятыми в технологическом процессе изготовления кирпича, с учетом воздействия производственного шума, повышенной температуры и тяжести трудового процесса

Рабочее место № п/п	Допустимый стаж работы, годы	НПБС _i годы	Кол-во работающих	НПБС _{грi} годы	НПБС _о %
1	40	0	9	0	0
2	40	0	8	0	0
3	14	26	13	338	65
4	40	0	13	0	0
5	11	29	6	174	73
5/1	10	30	5	150	75
6	18	22	7	154	55
7	18	22	9	198	55
8	20	20	6	120	50
Итого			76	1134	37

Нам представляется, серьезным упущением отсутствие в действующую процедуру идентификации опасностей, является укрупненная оценка экономических рисков. *Экономическая эффективность* результатов деятельности предприятия в целом, достигается за счет повышения производительности труда, которая в свою очередь является функцией достижения положительного *социального эффекта* производственного процесса, в результате создания условий труда, исключающих риск повреждения здоровья работников.

Роль, обеспечения оптимальных параметров производственной среды, на производительность труда, подтверждена экспериментальными данными отечественных и зарубежных исследований. Например, если в производственном цехе нормальную производительность труда при 26°C принять за 100%, то при 29,4°C она составит, уже 88%, а при 33,6°C – 65%. График динамики изменения производительности труда в зависимости от температуры на рабочем месте, вида выполняемой работы и ее тяжести показан на рис. 6.

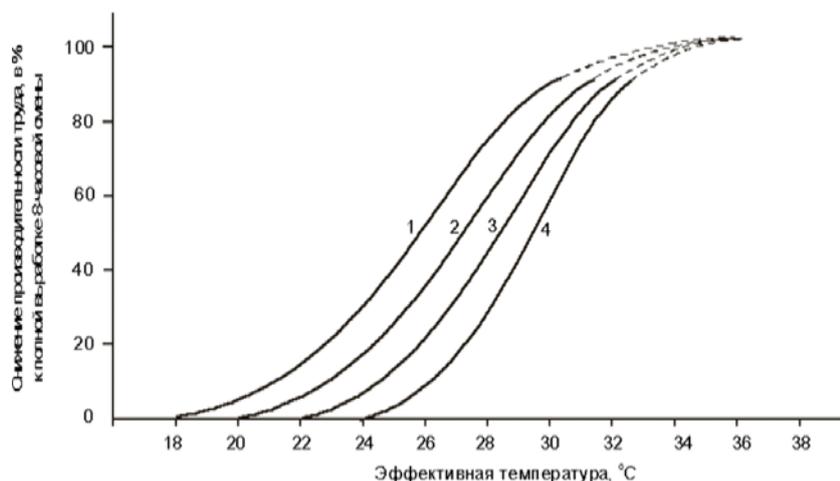


Рис. 6. Снижение производительности труда в зависимости от температуры и вида выполняемой работы и ее тяжести: 1 – тяжелая физическая работа (~ 310 Вт); 2 – работа средней тяжести (202– 310 Вт); 3 – легкая физическая работа (119 – 202 Вт); 4 – умственная работа (95 – 119 Вт).

Хорошее освещение увеличивает производительность труда на 10–15%. Повышает производительность труда и соблюдение требований технической эстетики, и эргономики рабочих мест. О повышенном производственном шуме, который присутствует более чем на 40% рабочих мест, разговор особый. Кроме того, что при его воздействии производительность труда снижает от 5 до 20%, шум за счет своего высокого фонового уровня, может спровоцировать возникновение чрезвычайных ситуаций. Это связано с тем, что в условиях повышенного шума человек частично лишается слухового канала связи с

окружающей средой, т.к. шум может мешать осуществлению речевого общения или определенным образом «маскировать», исказить его. В этих случаях рабочим приходится напрягать органы слуха, чтобы понять смысл адресованного им сообщения, общаться криками или с помощью условных знаков. В результате чего, повышается вероятность ошибки, которая в зависимости от уровня шума (L) может быть оценена по формуле:

$$\delta = 1.1 (L - 75)\%. \quad (6)$$

Следует иметь в виду, что каждая ошибка работника может привести к несчастному случаю, аварии или отклонениям технологического процесса от установленного регламента (приводит к браку готовой продукции). Следовательно, повышенный шум фактически является причиной нанесения экономического ущерба предприятию. Поэтому если уровни шума на рабочих местах технологического процесса изготовления кирпича оставить без изменений, то вероятность ошибки каждого оператора возрастет от 9,35% до 12,1% (табл. 5).

Таблица 5

Прирост вероятности ошибки оператора, в зависимости от шумовых характеристик рабочего места

Рабочее место, РМ	Общее кол-во занятых в производстве, человек	Уровень шума, дБА	Вероятность ошибки, %
РМ №3 - участок формования	13	85	11
РМ №5 – участок садки кирпича на печные вагонетки	6	86	12.1
РМ №5/1 – отбраковка кирпича после операции сушки	5	86	12.1
РМ №6 - участок разгрузки из печи обжига	7	84	9.9
РМ №7- участок отбраковки готового кирпича	9	83,5	9.35
РМ №8 – участок упаковки готовой продукции	6	83,5	9.35

В целом, комплекс мероприятий по созданию благоприятной производственной среды может привести к повышению производительности труда до 30 %. Таким образом, условия труда являются связующим звеном между профессиональным риском – опасностью угрозы жизни и здоровья персонала организации, и экономической опасностью – опасностью, последствиями реализации которой, являются нарушения нормальной экономической и финансовой деятельности, бизнеса и устойчивого развития предприятия. Поэтому, в соответствие с ГОСТ 51901.22-2012 «Менеджмент риска. РЕЕСТР РИСКА. Правила построения», было проведено ранжирование рисков для здоровья, генерируемых вредными факторами технологического процесса изготовления кирпича (производственный шум, микроклимат и тяжесть трудового процесса). В результате, которого было установлено, что исходя из политики, и стратегической цели предприятия по реализации социально-экономической концепции продления трудового долголетия, доминирующее негативное влияние на здоровье операторов оказывает повышенный производственный шум.

Расширение операционных возможностей показателя НПБС для решения прикладных задач охраны, медицины и экономики труда. Объективность результатов оценки ожидаемого ущерба, наносимого здоровью, работающих в неблагоприятных условиях труда (скрытый профессиональный риск), по косвенным показателям утраты безопасного потенциала трудового стажа, обусловлена тем, что разработанный показатель НПБС, отвечает общим требованиям, предъявляемым к универсальному показателю, отражающему социально-экономическую эффективность деятельности предприятия, в сфере безопасности труда, а именно:

– в основу методики расчета показателя НПБС, описывающего процессы, происходящие в системе «человек - производственная среда» заложены фундаментальные законы физиологии, и научные принципы доказательной медицины и гигиенического нормирования;

– показатель НПБС имеет критерий определенности и информативности – контрольную (реперную точку отсчета), желаемую величину, в виде максимальной, безопасной продолжительности трудового стажа – 40 лет, позволяющую оценить один строго определенный исход детерминированной операции по улучшению условий труда. Т.к. характеристика информативности тесно увязана с целевой задачей – увеличением продолжительности безопасного трудового стажа работника, то по ней можно измерять и оценивать результативность выполненной работы и интегральное состояние объекта.

– показатель является предельно простым как в вычислении, так и в понимании его социального и экономического смысла.

Тем не менее, необходимость расширения операционных возможностей показателя НПБС доказывает следующий пример. Как видно из табл. 3, шумовая нагрузка на рабочих местах РМ1,2,4 позволяет операторам, занятым на них, отработать без ущерба для здоровья полный, 40 летний трудовой стаж. А у операторов, занятых на РМ8, допустимая доза вредного воздействия будет «выработана» за 20 лет. Значит ли это, что по истечении 20 лет работы, профессиональный риск в результате вредного воздействия шума на организм будет одинаков: как для операторов на РМ8, так и для операторов, занятых на РМ1,2,4? Логика здравого смысла подсказывает, что это не так.

Следовательно, кроме перечисленных возможностей, показатель НПБС должен иметь высокую чувствительность к изменению характеристик системы «человек – производственная среда». Для этого, он должен обладать способностью декомпозиции на подоперации, обеспечивающие создание комплекса вспомогательных показателей – *индексов и индикаторов*, обладающих новыми свойствами, и дополняющих его основную количественную характеристику – потерю продолжительности безопасного трудового стажа, путем ее преобразования, в численные значения величины и выраженности риска функциональных нарушений организма, согласно методологии классификатора МКФ (табл. 2).

Существуют два подхода к определению понятий «показатель» и «индикатор». Согласно первому показатель является синонимом индикатора. Другой подход рассматривает показатель как более общее понятие по отношению к индикатору. В этом случае показатель выступает как сложный комплекс, отражающий наиболее общие свойства. Он подразделяется на определенные субэлементы, фиксирующие качественные и количественные стороны протекающего процесса в изучаемой системе. Для целей нашего исследования дополнительные показатели выступают в роли операционной модели, которая способна зафиксировать текущее состояние и тенденции нарушения функций организма человека, работающего во вредных условиях труда.

Так как, предлагаемая нами операционная модель, разрабатывается на основе существующих методологических положений медицины труда, и базовой модели расчета показателя безопасного потенциала трудового стажа, единым научным базисом которых является дозовый принцип гигиенического нормирования, то ее ключевое положение заключается в том, что – рассчитанная величина *показателя НПБС*, равная 20 годам, не означает, что работник может отработать, в соответствующих этому показателю условиях труда – все 20 лет, без вреда для здоровья.

Такая позиция базируется на том, что существующей интенсивности раздражителя требуется достижение некоего конкретного уровня, чтобы человек имел возможность его почувствовать. Такое слабое воздействие, которое не превышает значения гигиенических нормативов для производственной среды, является нижним порогом воздействия. Следовательно, организм человека начинает адекватно воспринимать раздражитель лишь в том случае, если накопленная за определенный период времени доза раздражителя превышает определенную, допустимую величину. Это обусловлено тем, что пока организм работника находится в нормальных «комфортных условиях», он расходует свои ресурсы расчетливо и экономно. Со временем, когда интенсивность раздражения становится выраженной, из-за превышения безопасной величины, в органах и системах организма нарастает интенсивность негативного ощущения, под влиянием которого организм мобилизует свои защитные функции на минимизацию вредного воздействия факторов производственной среды, в результате чего начинает работать «на износ» и начинается ускоренное старение [8, 14, 24].

Таким образом, на изменение количественных показателей функциональных возможностей организма, непосредственное влияние оказывает величина интенсивности раздражителя, которая в свою очередь является функцией продолжительности трудового стажа в неблагоприятных условиях труда. Чем больше численное значение НПБС – тем выше интенсивность раздражителя, и как результат этого, следует более выраженный рост функциональных изменений организма.

Смоделировать этот процесс можно, если принять за единицу, безопасной интенсивности вредного воздействия, трудовой стаж продолжительностью 40 лет жизни человека. Логично, что в случае, когда БТС вместо 40 лет составляет 10 лет, интенсивность вредного воздействия будет 4-х кратной. Применение такой логики позволяет перейти к расчету показателей функциональных нарушений в организме, применив для этих целей в качестве концептуальной модели психофизиологический закон Вебера-Фехнера, который гласит: *интенсивность ощущения чего-либо прямо пропорциональна логарифму интенсивности раздражителя*. Для решения интересующей нас задачи оценки скрытого профессионального риска его математическое описание можно интерпретировать в следующем виде:

$$ИФН = I_1 \log P + I_2, \quad (7)$$

где *ИФН* – индекс функциональных нарушений организма человека, работающего в условиях труда не отвечающих гигиеническим нормативам – является количественной характеристикой ущерба скрытого профессионального риска; *P* – интенсивность раздражителя, относительная величина превышения максимального безопасного трудового стажа (40 лет), над фактическим – $P = 40/40 - НПБС$; I_1 и I_2 – пе-

ременные величины – индикаторы состояния текущего момента времени в структуре БТС.

Если применить эту зависимость, к ранее рассмотренному нами примеру с операторами, занятыми на различных этапах технологического процесса изготовления кирпича, у которых, на РМ1,2,4 численное значение показателя НПБС_A = 0 (40 лет безопасного трудового стажа), а на РМ8 НПБС_A = 20 лет, то и величины *индекса функциональных нарушений организма* работников будут отличаться (рассматривается граничный случай, когда переменные: $I_1=1; I_2=0$):

- для операторов на РМ1,2,4: $ИФН_{40} = \log 40/40 = 0$
- для операторов на РМ8: $ИФН_{20} = \log 40/40 - 20 = \log 2 = 0,3$.

Если обратиться к табл. 2 классификатора МКФ, то из неё следует, что операторы занятые на рабочих местах РМ1,2,4 не будут иметь функциональных нарушений, связанных с условиями труда, на протяжении всего трудового стажа, а 20-и летняя работа на РМ8 будет сопряжена с **умеренными** (25–49%) нарушениями функций организма. Соответственно на рабочем месте РМ5/1, где НПБС составляют 30 лет, что соответствует $ИФН_{10} = \log 40/40 - 30 = 0,6$, операторы будут испытывать **тяжелые** (высокие, интенсивные) нарушения (50–95%) функций организма.

Необходимо отметить, что предлагаемый дополнительный показатель ИФН обладает необходимым, для универсального показателя свойством чувствительности, которое он приобретает благодаря переменным I_1 и I_2 , операционная сущность которых заключается в следующем. Рассчитанные нами значения ИФН для РМ8 и РМ5/1 действительны лишь для граничного случая, когда человек полностью «выработал» на этих рабочих местах безопасный стаж: 20 и 10 лет соответственно. Совершенно очевидно, что количественные характеристики ИФН, у операторов имеющих одно и тот же численное значение показателя БТС – 20 лет, но отработавших на данном рабочем месте различное количество лет, будут отличаться. Для учета этого фактора в зависимость (7) и введен дополнительный множитель I_1 , который является временным индикатором текущего состояния отработанного безопасного трудового стажа. Его величина определяется следующим соотношением:

$$I_i = ti/БТС; \quad (8)$$

где ti – фактическое время, отработанное на данном рабочем месте (лет).

Такой подход впервые создает прецедент дифференцированной оценки индивидуального здоровья, что наглядно демонстрирует следующий пример. На рабочем месте РМ3, где БТС равен 14 годам (табл. 4), занято 13 человек, фактический индивидуальный стаж работы у которых составляет: 12 лет – 3 человека; 6 лет – 9 человек и 1 человек отработал 1 год. В этом случае, численные значения индикатора – I_1 будут равны: 0,86(12/14); 0,42(6/14) и 0,07(1/14), соответственно. Если подставить эти значения индикатора в зависимость (6), получим величины индекса функциональных нарушений организма в каждой стажевой группе работающих на текущий момент времени продолжительности их трудового стажа:

- 12 летний трудовой стаж – $ИФН_{12} = 12/14 \log 40/14 = 0,86 \times 0,45 = \mathbf{0,39}$ что соответствует **умеренным, средне значимым** функциональным нарушениям организма.
- 6 летний трудовой стаж – $ИФН_6 = 6/14 \log 40/14 = 0,42 \times 0,45 = \mathbf{0,19}$ что соответствует легким, **незначительным** функциональным нарушениям организма.
- стаж работы в профессии 1 год – $ИФН_1 = 1/14 \log 40/14 = 0,07 \times 0,45 = \mathbf{0,034}$, в этом случае *функциональные нарушения отсутствуют*.

Множитель – I_2 , является индикатором, предназначенным для оценки уровня прироста профессионального риска для случаев, когда работник продолжает свою трудовую деятельность на прежнем рабочем месте после выработки безопасного трудового стажа. Предлагаемое его математическое описание по зависимости (9) интерпретирует его медико-физиологическую сущность, смысл которой заключается в том, что продолжение работы во вредных условиях труда усугубляется тем, что организм рассматриваемого нами индивидуума за предыдущее время работы претерпел существенные изменения в результате влияния двух факторов: возраста (естественного старения) и накопленных функциональных нарушений, сочетание которых привело к снижению защитных функций организма, а следовательно интенсивности вредного воздействия с каждым последующим годом работы возрастает.

$$I_2 = \log(1+(БТС+t_2)/БТС) \quad (9)$$

где t_2 – время работы после окончания безопасного трудового стажа.

Благодаря такому подходу появляется возможность, определения численных значений функциональных нарушений для всех возможных вариантов развития событий. Например: требуется рассчитать ИФН у работника, имеющий показатель НПБС 20 лет, и продолжившего трудиться в профессии, после выработки 20 лет БТС, в течение 5 лет. В этом случае, $ИФН_{20+5}$ будет равен:

$$ИФН_{20+5} = 20/20 \log 40/20 + \log(1 + (20+5)/20) = \log 2 + \log 2,25 = 0,3+0,35 = \mathbf{0,65}$$

Выполненный расчет показывает, что последующие 5 лет работы, после 20 лет допустимого стажа, привели к более чем 2-х кратному росту функциональных нарушений, которые определяются классификатором МКФ, как **тяжелые** (50–95% , табл. 2).

Таким образом, универсальность показателя НПБС, заключается в том, что он, в сочетании с разработанными программными продуктами для оценки продолжительности безопасного трудового стажа позволяет решать следующие задачи:

- проводить дифференцированный анализ влияния вредных факторов производственного процесса, на выполнение целевой задачи – продления трудового долголетия работников;
- определять возможные последствия занятости работников в существующих условиях труда на производственно-хозяйственную деятельность предприятия.

Кроме того, предлагаемый методологический подход к количественной оценке индивидуального профессионального риска работников, позволяет решить задачу комплексного реформирования систем: управления охраной труда и обязательного социального страхования.

В сфере охраны труда она позволяет перейти к практическому решению следующих, основополагающих задач управления:

- информировать работника о риске для его здоровья, на любом этапе его трудовой деятельности;
- работодатель может заблаговременно решать вопросы по выводу работника из вредных условий труда. Определять дифференцированный перечень и размер, необходимых льгот и компенсаций работнику, в зависимости от текущего значения показателя НПБС;
- медицина, на основании данных об ИФН, и с учетом номенклатуры и доминанты вредного воздействия, получает возможность определить перечень расширенных медицинских обследований, позволяющих выявить раннюю симптоматику заболеваний различной нозологии.

Все это, в комплексе, позволит перевести в практическую плоскость решение вопроса о заключении срочных трудовых договоров с лицами занятыми на работах с вредными, тяжелыми и опасными условиями труда.

Сущность реформирования системы обязательного социального страхования заключается в том, что разработка теоретической базы количественной оценки скрытого профессионального риска, позволяет ввести дополнительный вид страхового платежа в ФСС, как инструмента экономического стимулирования работодателя к улучшению условий труда.

Литература

1. Афанасьева Р.Ф. Тепловая нагрузка среды и ее влияние на организм. Профессиональный риск для здоровья работников (Рук-во) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 149–156.
2. Башарова Г.Р., Денисов Э.И. Способ определения степени зависимости болезни от работы. Патент на изобретение № 2189589 (приоритет от 08.06.2000 г.). М., 2002.
3. ГОСТ 12.0.002-2014. Система стандартов безопасности труда. Термины и определения.
4. ГОСТ 12.1.003-83. Шум. Общие положения безопасности.
5. Денисов Э.И. Дозовая оценка шумов и вибраций. Профессиональный риск для здоровья работников (Руководство) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 109–113.
6. Збышко Б.Г., Кабанов И.А. Методологические подходы к продлению трудового долголетия, работающих во вредных условиях труда (практика применения в ООО «Кирпичный завод БРАЕР») // Право и современные государства. 2017. № 1. С. 31–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.14420/ru.2017.1.5>
7. Измеров Н.Ф., Монаенкова А.М., Артамонова В.Г. Профессиональные заболевания / Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина, 1996.
8. Измеров Н.Ф., Суворов Г.А., Соцкий И.В. Концепция биологической нормы в медицине труда. Профессиональный риск для здоровья работников (Руководство) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 50–61.
9. Кабанов И.А., Кашинцева Л.В., Хадарцев А.А. Разработка и внедрение социально-экономической концепции продления трудового долголетия на ООО «Кирпичный завод «Браер» // Успехи современной науки. 2016. Том 4, №12.
10. Максимов Г.Г., Красовский В.О., Абдрахманова Е.Р., Азнабаева Ю.Г., Газизова И.Р. Прогноз безопасного стажа работы на основе новой методологии моделирования производственных условий и оценки суммарного влияния на организм комплекса вредных факторов // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. Т. 2, № 3–4. С. 47–52.
11. Медик В.А., Токмачёв М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина, 2001. Т. 2.
12. Методические рекомендации по дозной оценке производственных шумов № 2908-82. Министерство здравоохранения СССР. Москва, 1982. 16 с.
13. Починок А.П. Энциклопедия по безопасности и гигиене труда. 4-е издание. Т.1. М.: Министерство труда и социального развития РФ, 2001. 1280 с.
14. Профессиональный риск. Теория и практика расчета: Монография / Под ред. А.Г. Хрупачева, А.А. Хадарцева. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. 330 с.

15. Рабочая книга по прогнозированию / Отв. ред. И.В. Бестужев. М., 1982. 430 с.
16. Рекомендации МКРЗ. Количественное обоснование единого индекса вреда. М.: Энергоатомиздат, 1989. 85 с.
17. Рыжиков А.Я. Работа в положении стоя и варикозное расширение вен. Профессиональный риск для здоровья работников (Рук-во) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 204–207.
18. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату рабочих помещений.
19. Свидетельство № 2017614849 от 27.04.2017 о регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета стажевой дозы шума «NoiseInfluenceDose».
20. Свидетельство № 2017614860 от 27.04.2017 о регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности возникновения варикозного расширения вен за трудовой стаж «PDomainVaricose».
21. Свидетельство № 2017614863 от 27.04.2017 о регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета допустимой дозы теплового воздействия «HeatInfluenceDose».
22. Свидетельство № 2017614995 от 02.05.2017 о регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности патологии при физических нагрузках «DoseMovements».
23. Свидетельство № 2017614996 от 02.05.2017 о регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета стажевой дозы при комплексном действии нескольких факторов «IntegralInfluenceDose».
24. Таирбеков М. Стресс-устойчивость – приспособление // Наука и жизнь. 1977. № 6. С. 63–67.
25. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.В. Несоответствие численных значений относительной дозы шума ГОСТ 12.1.003-83 «Шум. Общие положения безопасности», действующим гигиеническим нормативам // Стандарты и качество. 2010. № 12. С. 42–44.
26. Хрупачёв А.Г. Обоснование единой шкалы оценки эколога-профессионального риска // Вестник новых медицинских технологий. 2001. № 3. С. 2–5.
27. Шардакова Э.Ф., Елизарова В.В., Суворов В.Г. Вероятность формирования функциональных и патологических нарушений при мышечном труде локального характера. Профессиональный риск для здоровья работников (Рук-во) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 199–200.
28. Шардакова Э.Ф., Елизарова В.В., Суворов В.Г., Ямпольская Е.Г. Вероятность формирования функциональных и патологических нарушений при мышечном труде регионального характера. Профессиональный риск для здоровья работников (Рук-во) / Под ред. Н.Ф. Измерова и Э.И. Денисова. Москва, 2003. С. 201–203.
29. Bobadilla J.L., Cowley P., Musgrove P., Saxenian H. The Essential Package of Services in Developing Countries // Population Health and Nutrition Background Paper Series (i). Washington: World Bank: Washington d.C. 1994.
30. Musgrove, Philip. «Cost-Effectiveness and Health Reform» Human Resources Development and Operations Policy Working Paper (HROWP 48). World Bank: Washington D.C., 1995.

References

1. Afanas'eva RF. Teplovaya nagruzka sredey i ee vliyanie na organizm. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov [Thermal load of the medium and its effect on the body. Professional health risk for workers] (Ruk-vo). Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.
2. Basharova GR, Denisov EI. Sposob opredeleniya stepeni zavisimosti bolezni ot raboty [Method for determining the degree of dependence of the disease on work]. Russian Federation. Patent na izobretenie № 2189589 (prioritet ot 08.06.2000 g.). Moscow, 2002.
3. GOST 12.0.002-2014. Sistema standartov bezopasnosti truda [Occupational safety standards system]. Terminy i opredeleniya. Russian.
4. GOST 12.1.003-83. Shum. Obshchie polozheniya bezopasnosti [Noise. General security provisions]. Russian.
5. Denisov EI. Dozovaya otsenka shumov i vibratsiy. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov [A dose assessment of noise and vibration. Professional health risk for workers] (Rukovodstvo). Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.
6. Zbyshko BG, Kabanov IA. Metodologicheskie podkhody k prodleniyu trudovogo dolgoletiya, rabotayushchikh vo vrednykh usloviyakh truda [Methodological approaches to the extension of labor longevity, working in harmful working conditions] (praktika primeneniya v OOO «Kirpichnyy zavod BRAER»). Pravo i sovremennyye gosudarstva. 2017;1:31-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.14420/ru.2017.1.5>. Russian.
7. Izmerov NF, Monaenkova AM, Artamonova VG. Professional'nye zabolevaniya [Occupational diseases]. Pod red. Izmerova NF. Moscow: Meditsina; 1996. Russian.
8. Izmerov NF, Suvorov GA, Sotskiy IV. Kontseptsiya biologicheskoy normy v meditsine truda. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov [The concept of the biological norm in the medicine of labor. Professional health risk for workers] (Rukovodstvo). Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.
9. Kabanov IA, Kashintseva LV, Khadartsev AA. Razrabotka i vnedrenie sotsial'no-ekonomicheskoy kontseptsii prodleniya trudovogo dolgoletiya na OOO «Kirpichnyy zavod «Braer» [Development and introduc-

tion of the socio-economic concept of prolonging labor longevity at LLC "Brick factory" Braer"]. *Uspekhi sovremennoy nauki*. 2016;4(12). Russian.

10. Maksimov GG, Krasovskiy VO, Abdrakhmanova ER, Aznabaeva YG, Gazizova IR. Prognoz bezopasnogo stazha raboty na osnove novoy metodologii modelirovaniya proizvodstvennykh usloviy i otsenki sumarnogo vliyaniya na organizm kompleksa vrednykh faktorov [Forecast of safe work experience based on a new methodology for modeling production conditions]. *Meditinskiiy vestnik Boshkortostana*. 2007;2(3-4):47-52. Russian.

11. Medik VA, Tokmachev MS, Fishman BB. *Statistika v meditsine i biologii* [Statistics in Medicine and Biology]. Moscow: Meditsina; 2001. Russian.

12. Metodicheskie rekomendatsii po doznoy otsenke proizvodstvennykh shumov [Methodical recommendations for the dose assessment of production noise] № 2908-82. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR. Moscow; 1982. Russian.

13. Pochinok AP. *Entsiklopediya po bezopasnosti i gigiyene truda* [Encyclopedia of Occupational Safety and Health]. 4-e izdanie. T.1. Moscow: Ministerstvo truda i sotsial'nogo razvitiya RF; 2001. Russian.

14. Professional'nyy risk. Teoriya i praktika rascheta [Professional risk. Theory and practice of calculation]: Monografiya. Pod red. Khrupacheva AG, Khadartseva AA. Tula: Izd-vo TulGU; 2011. Russian.

15. Rabochaya kniga po prognozirovaniyu [Working book on forecasting]. Otv. red. Bestuzhev IV. Moscow, 1982. Russian.

16. Rekomendatsii MKRZ. Kolichestvennoe obosnovanie edinogo indeksa vreda [Quantitative justification of a single harm index]. Moscow: Energoatomizdat; 1989. Russian.

17. Ryzhikov AY. *Rabota v polozenii stoya i varikoznoe rasshirenie ven* [Working in a standing position and varicose veins]. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov (Ruk-vo). Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.

18. SanPiN 2.2.4.548-96. *Gigienicheskie trebovaniya k mikroklimate rabochikh pomeshcheniy* [Hygienic requirements for the microclimate of working premises]. Russian.

19. Svidetel'stvo № 2017614849 ot 27.04.2017 o registratsii programmy dlya EVM «Programma rascheta stazhevoy dozy shuma» [NoiseInfluenceDose]. Russian.

20. Svidetel'stvo № 2017614860 ot 27.04.2017 o registratsii programmy dlya EVM «Programma rascheta veroyatnosti vozniknoveniya varikoznogo rasshireniya ven za trudovoy stazh» [DomainVaricose]. Russian.

21. Svidetel'stvo № 2017614863 ot 27.04.2017 o registratsii programmy dlya EVM «Programma rascheta dopustimoy dozy teplovogo vozdeystviya» [HeatInfluenceDose]. Russian.

22. Svidetel'stvo № 2017614995 ot 02.05.2017 o registratsii programmy dlya EVM «Programma rascheta veroyatnosti patologii pri fizicheskikh nagruzkakh» [DoseMovements]. Russian.

23. Svidetel'stvo № 2017614996 ot 02.05.2017 o registratsii programmy dlya EVM «Programma rascheta stazhevoy dozy pri kompleksnom deystvii neskol'kikh faktorov» [IntegralInfluenceDose]. Russian.

24. Tairbekov M. *Stress-ustoychivost' – prispособlenie* [Stress-resistance - adaptation]. *Nauka i zhizn'*. 1977;6:63-7. Russian.

25. Khadartsev AA, Khrupachev AG, Kashintseva LV. *Nesootvetstvie chislennykh znacheniy otnositel'noy dozy shuma* [The discrepancy between the numerical values of the relative dose of noise] GOST 12.1.003-83 «Shum. Obshchie polozeniya bezopasnosti», deystvuyushchim gigienicheskim normativam. Standarty i kachestvo. 2010;12:42-4. Russian.

26. Khrupachev AG. *Obosnovanie edinoi shkaly otsenki ekologo-professional'nogo riska* [Justification of a single scale for assessing environmental and occupational risk]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2001;3:2-5. Russian.

27. Shardakova EF, Elizarova VV, Suvorov VG. *Veroyatnost' formirovaniya funktsional'nykh i patologicheskikh narusheniy pri myshechnom trude lokal'nogo kharaktera* [The likelihood of the formation of functional and pathological disorders in the muscular work of a local nature]. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov (Ruk-vo) Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.

28. Shardakova EF, Elizarova VV, Suvorov VG, Yampol'skaya EG. *Veroyatnost' formirovaniya funktsional'nykh i patologicheskikh narusheniy pri myshechnom trude regional'nogo kharaktera* [The likelihood of the formation of functional and pathological disorders in the muscular work of a regional nature]. Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov (Ruk-vo) Pod red. Izmerova NF i Denisova EI. Moscow; 2003. Russian.

29. Bobadilla JL, Cowley P, Musgrove P, Saxenian H. *The Essential Package of Services in Developing Countries. Population Health and Nutrition Background Paper Series (i)*. Washington: World Bank: Washington d.C; 1994.

30. Musgrove, Philip. «Cost-Effectiveness and Health Reform» *Human Resources Development and Operations Policy Working Paper (HROWP 48)*. World Bank: Washington D.C; 1995.

Библиографическая ссылка:

Хрупацев А.Г., Хадарцев А.А., Кабанов И.А. Разработка структуры и методики расчета универсального показателя социально-экономического ущерба, обусловленного работой в неблагоприятных условиях труда // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 4-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/4-1.pdf> (дата обращения: 18.07.2017). DOI: 10.12737/article_5975a4125cb826.33215071

УДК: 113/119+141.2

СИНХРОННОСТЬ БИОСФЕРНО-НООСФЕРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ И ВСЕЛЕННАЯ
«ВОЛНА ЖИЗНИ»

А.А. ЯШИН

Тульский государственный университет, пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. При разработке теории феноменологии ноосферы, исходя из основных положений учения В.И. Вернадского, его ученика П. Тейяра де Шардена, в статье активно использован аппарат комплексной логики А.А. Зиновьева. Трактовка темы статьи основана на признанных положениях современной космоантропологии о синхронности биосферно-ноосферной эволюции в рамках Вселенной – ареола множества жизненных объектов космоса. Данная синхронность или распространение «волны жизни» обусловлены задатчиком вселенной эволюции – Большим взрывом сингулярности, нынешнего центра Вселенной. синхронность эволюции жизни в ареале Вселенной, включая автономии (на объектах космоса) биосферных и ноосферных этапов эволюции, исключает случайность возникновения жизни (ее единичность), как случайное же, вероятное сочетание – совпадение факторов ее реализации. В статье сформулированы и строго логически доказаны базовая теорема и дополняющие ее леммы о материальной сущности синхронности биосферно-ноосферной эволюции и вселенной «волны жизни». Публикация данной статьи в медицинском журнале обусловлена ее биологической основой и стремлением расширить системный кругозор специалистов медико-биологической теории.

Ключевые слова: биосфера, ноосфера, синхронность эволюции, «волна жизни», фундаментальный код Вселенной, комплексная логика, нелинейность структурирования, материальный мир, живая материя.

THE SYNCHRONY OF BIOSPHERE-NOOSPHERIC EVOLUTION AND THE UNIVERSE
«WAVE OF LIFE»

A.A. YASHIN

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

Abstract. In the development of the theory of the phenomenology of the noosphere based on the basic provisions of the teachings of V.I. Vernadsky, his pupil Pierre Teilhard de Chardin, the author actively uses the apparatus of complex logic developed by A.A. Zinoviev. It is typical for this work. The interpretation of this article title is determined by the recognized provisions of modern cosmo-anthropology on the synchrony of biosphere-noospheric evolution within the universe - the areola of many vital objects of the cosmos. This synchrony or spread of the "wave of life" is due to the master of the universe of evolution - the Great Explosion of the singularity, the present center of the universe. Synchrony of the evolution of life in the universe, including the autonomy of the biosphere (on the objects of space) and the noospheric stages of evolution, excludes the chance occurrence of life (its singularity), as an accidental, probable combination - the coincidence of the factors of its realization. In the article the author formulates and strictly logically proves the basic theorem and its complementary lemmas on the material essence of the synchrony of biosphere-noospheric evolution and the universe "wave of life". The publication of this article in the medical journal is due to its biological basis and - most importantly - the desire to expand the system outlook of specialists in medical and biological theory.

Key words: biosphere, noosphere, synchrony of the evolution, "wave of life", fundamental code of the universe, complex logic, nonlinear structuring, material world, living matter.

Синхронность биосферно-ноосферной эволюции во вселенной.

Лемма 1. Синхронность эволюции жизни во Вселенной SE и время-дление эволюции $t_{эв}$ эксплицируются в их взаимосвязи ($>$, $<$, $=$) времязависимой функцией $SE(t_{эв})$, устанавливающей, как отображение-развертывание матрицы $[ФКВ]_6$, дискретно-непрерывный сценарий собственно движения живой материи в ареале Вселенной, где ФКВ — фундаментальный код Вселенной.

Определенный в лемме сценарий действует во времени и в пространстве (T и V), которые тесно (неразрывно) коррелируют $\{T\}\langle R\rangle\{V\}$, однако, с точки зрения логики, порядки фиксации (см. выше) во времени и в пространстве терминологически и физически различаются: в пространственной области предметы есть эмпирические индивиды (тела), а в временной суть воспринимаемые изменения. Проще говоря: пространственная область (структура) фиксируется наблюдателем в определенное время, а временная — в оп-

ределенном ареале пространства. Дополняет лемму 1 – **Лемма 2.** Если терминологически определить SE как временную структуру, образованную событиями общей эволюции вселенской жизни $s_i [i = 1, 2, \dots, k]$, то для осуществления сценария $[\Phi KB]_6 \vdash SE(t_{36})$ при условии $\{T\}\langle R\rangle\{V\}$ необходимо принять некоторую систему допущений для терминов, характеризующих $s_i [i = 1, 2, \dots, k]$, а именно: с учетом пояснения к лемме 1, в рамках исследуемой временной структуры наблюдатель может сам вызывать происходящие события или препятствовать их наступлению, либо не обращать на них внимания; наконец SE суть мироздание с фиксируемыми событиями в данной временной структуре.

Далее рассмотрим функцию $SE(t_{36})$ в логических терминах существования эмпирического индивида. Качество «синхронность эволюции жизни во Вселенной» существует во времени эволюции t_{36} , что в логической записи имеет вид:

$$Et_{36}(SE); t_{36}^1 >, <, = t_{36}^2, \quad (1)$$

где Et_{36} — предикат существования во время t_{36} , а t_{36}^1, t_{36}^2 — символы упорядочения ($>, <, =$) времени и моментов времени относительно выбранного способа упорядочивания. Справедлива **Лемма 3.** Если $SE(t_{36})$ есть эмпирический предмет, в отношении которого справедливо высказывание (1), то, исходя из имплицитного определения эмпирического индивида, логически непротиворечивы следующие утверждения:

— время существования $SE(t_{36})$ непрерывно и пространственно локализовано — в данном случае в пространстве R_{BC} Вселенной;

— $SE(t_{36})$ не существует до Большого взрыва (БВ) и не существует после коллапсирования Вселенной в тысячную сингулярность (Sin) — предтечу следующего BB_{i+1} (если придерживаться концепции циклических вселенных);

— в последовательности (циклической) вселенных $\dots BC_{i-1} \rightarrow BC_i$ (нынешняя, наша Вселенная) $\rightarrow BC_{i+1} \rightarrow \dots$ эмпирический индивид (предмет, объект...) $SE_i(t_{36})$ неповторим в деталях в пространстве очередной вселенной;

— продолжительность существования $SE(t_{36})$ больше нуля:

$$\vdash (\exists \alpha) E\alpha(SE) \rightarrow (\exists \beta) (E\beta(SE) \wedge (I\beta > 0)), \quad (2)$$

где α, β — переменные для интервалов времени с отношениями, адекватными для t_{36}^1 и t_{36}^2 в (1); I — обозначение обобщенного интервала.

Дополнительно к сказанному приведем утверждения о времени и месте существования времени и пространства в терминах, определенных выше. Справедлива

Лемма 4 (О времени и месте существования $SE(t_{36})$). Если $SE(t_{36})$ определено в терминах комплексной логики (см. выше), то говорим, что интервал времени $t_{36}^1 \subset t_{36}^2$ относительно некоторой переменной α (которую можно именовать переменной фиксации), если и только если все изменения внутри t_{36}^1 относительно α , также наличествуют внутри t_{36}^2 относительно α . Одновременно справедливо утверждение, что пространственная структура нижней иерархии Вселенной $V_1 \subset V_2$ — структура высшей иерархии Вселенной — относительно α , если и только если все предметы (тела, индивиды...) в V_1 относительно α также находятся (внутри) в V_2 относительно α , то есть:

$$\left. \begin{aligned} &\vdash Et_{36}(t_{36}); \\ &\vdash EV(V); \\ &\vdash (t_{36}^1 > t_{36}^2) \rightarrow \neg \alpha Et_{36}^1(t_{36}^2) \wedge \neg Et_{36}^2(t_{36}^1); \\ &\vdash (V_1 > V_2) \rightarrow \neg EV_1(V_2) \wedge \neg EV_2(V_1). \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

Определившись с логикой времени и синхронности эволюции, перейдем к ее предметно-процессуальному описанию.

Содержание синхронности эволюции вселенской жизни. Приведенное выше логическое обоснование временного фактора синхронности эволюции укладывается в логическую модель

$$LOG : J([\Phi KB]_6 \vdash SE(t_{36})) \rightarrow J(Et_{36}(SE)), \quad (4)$$

то есть, если из развертывания (земной) матрицы $[\Phi KB]_6$ следует синхронность эволюции, длящаяся во времени эволюции, то, в рамках сильной дизъюнкции («либо, либо»; «один и только один из»), действует оператор условности («если, то»), откуда следует, что качество «синхронность эволюции жиз-

ни во Вселенной» существует в течение всего времени эволюции. В (4) J — множественный параметр, включающий в себя подмножества, состоящие из временных интервалов, адекватных $t_{эв}^1$ и $t_{эв}^2$ в (1)-(3), которые условно можно назвать «интервалами фиксации».

Отвлекаясь от формализма логики (4), для материального (физико-химического) процесса $SE(t_{эв})$ можно записать адекватные (4) модели:

— функциональная модель

$$FUNC : ([\Phi KB]_6 \vdash SE(t_{эв})) \rightarrow (Et_{эв}(SE)), \quad (5)$$

— лингвистическая модель

$$LIN : J([\Phi KB]_6 \vdash SE(t_{эв})) \rightarrow J(Et_{эв}(SE)), \quad (6)$$

(Модели (4) и (6), как относящиеся к общему логико-лингвистическому уровню, вполне идентичны по терминам, но различаются эксплицитно.)

В части материального содержания процесса $SE(t_{эв})$ «работает» функциональная модель (5);

Что прежде всего бросается в глаза при взгляде на характерные «фиксаты» эволюции Вселенной во времени — это, конечно, образование Солнечной системы, Земли и возникновения жизни на Земле — одного порядка: жизнь на Земле возникла около 3 млрд. лет назад; Земля образовалась на 1,5 млрд. лет раньше, а Солнечная система структурировалась 6 млрд. лет назад. Да и возраст самой Вселенной — от момента Большого взрыва — в 14 млрд. лет также не выходит за пределы одного порядка с приведенными выше цифрами. Это и есть первоочередное свидетельство временной имманентности жизни самой структуре и содержанию Вселенной.

Кстати несколько не сомневаясь в мудрости древнейших энциклопедий знания о мироздании, тот же Ветхий Завет, по всей видимости символично-образно отразивший что-то из фундаментальных знаний предшествующей биосферы-ноосферы, то есть $\bullet\Omega_{i+1}$ (В.И. Вернадский, П. Тейяр де Шарден [2, 6]), можем утверждать следующее. Акт божественного создания в считанные дни («И был день первый...») Вселенной, Солнца, Земли и жизни на ней есть образное же отображение выраженной временной нелинейности процесса образования и структурирования современной Вселенной. Действительно, та библейская неполная неделя дней творения ассоциируется с теми 4×10^5 секунд, за которые от момента Большого взрыва последовательно и с не представляемой нашему уму скоростью произошли основные процессы развития Вселенной из тысячной сингулярности $\sin(BB)$, а именно: великое объединение (за 10^{-35} с), электрослабый фазовый переход (за 10^{-11} с), образование нейтронов и протонов из кварков (10^{-6} с) и рекомбинация. Остальные же 14 млрд. лет структурирование Вселенной также ассоциируются с 7518 (2010 лет от Р.Х. + 5508 лет) годами, прошедшими по нынешнее время от даты «сотворения мира».

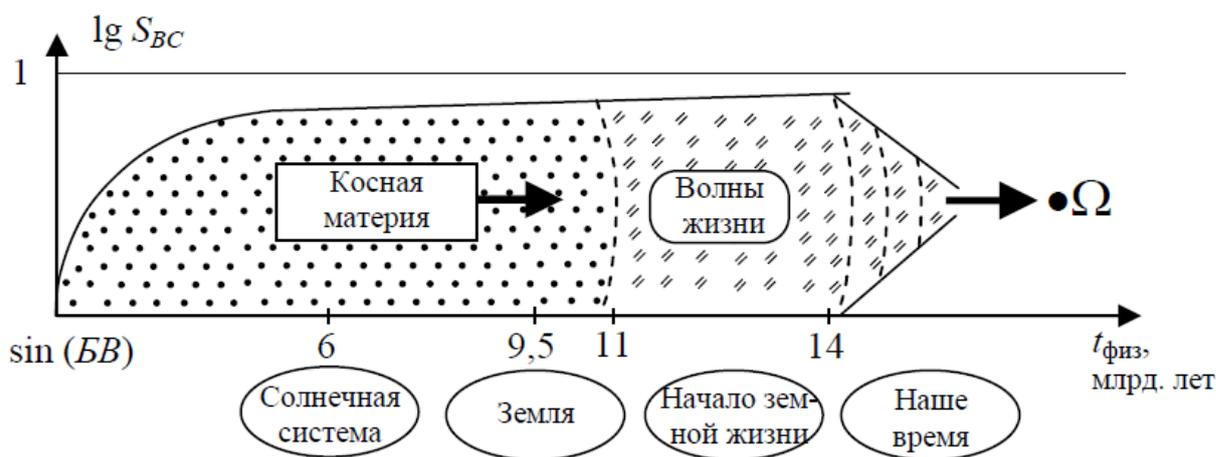


Рис. 1. К обоснованию временной нелинейности структурирования Вселенной и синхронности эволюции вселенской жизни (S_{BC} — нормированный к единице обобщенный показатель структурирования Вселенной)

Перейдем от библейских «воспоминаний о будущем» к иллюстрации на рис. 1. Содержание схемы понято из надписей на поле рисунка. Поясим только символику учащения и сужения «волн жизни» по мере $\rightarrow \bullet\Omega$. Понимать же ее следует в том смысле, что здесь под «точкой Омега» представлена некоторая суммарная $\sum \bullet\Omega$ «точка Омега» вселенского характера, в свете чего учащение «волн жизни» суть

достижение уровней постноосферной эволюции на всех объектах-планетах Вселенной, имманентных к возникновению и движению живой материи. Сужение же амплитуд этих волн означает исследованный нами выше эффект снижения биоразнообразия, включая разнообразие *homo noospheres* по расам, национальностям, вариативности мышления и характеров — психологических типов, на этапе развернутой ноосферы. Понятно, что в символике рис. 1 правая часть (движение живой материи) графически не адекватна собственно функции $\lg S_{BC} = \psi(t_{\text{физ}})$. Это извинительная вольность любых понятийно-качественных иллюстраций...

Но зато из схемы на рис. 1 хорошо виден временной подтекст синхронности эволюции вселенской жизни.

Лемма 5. *Содержание синхронности эволюции вселенской жизни, то есть материальная верификация процесса $SE(t_{se})$, заключается, во-первых, в порядковой сравнимости времени существования Вселенной и зарождения жизни на имманентных для ее существования объектах космоса — планетах; во-вторых, качество жизни, то есть движение живой материи с ее виртуализацией на этапе единичных ноосфер и вселенском объединении $\sum_i \bullet \Omega$, где i — количество имманентных для возникновения и эволюции жизни объектов космоса, тождественно самому качеству движения материи в полном цикле $[Sin(BB_i) \rightarrow Вселенная_i \rightarrow Sin(BB_{i+1})]$ существования Вселенной.*

Поскольку первое утверждение леммы 5 *a priori* полагается в современной астрофизике и космогонии (космологии) правдоподобным и на современном уровне знания относительно теоретико-экспериментально доказанным, то переформулируем лемму 5 с акцентом на второе утверждение. Справедлива

Теорема 1. *Рассматривая (обобщенную) материю — материальный мир Вселенной и живую материю — животный космос термин К. З. Циолковского) Вселенной как суммирующие эмпирические индивиды в структуре мироздания, отвлекаясь от гипотез пульсирующих — циклических биосфер — ноосфер, мультиверсума-универсума и пр., логически непротиворечивым будет утверждать: материальный мир Вселенной и живая материя Вселенной являются тождественными эмпирическими индивидами.*

Доказательство теоремы 1 выполним, исходя из базовых положений (логической физики) комплексной логики о тождестве эмпирических индивидов.

Означим в терминах логики: ММВ — материальный мир Вселенной; ЖМВ — живая материя Вселенной.

В общем случае $ММВ \equiv ЖМВ$ утверждается, что ММВ и ЖМВ суть один и тот же индивид (далее определение «эмпирический» опускаем, подразумевая его). В частом же случае справедливо утверждение

$$(\forall P)(P(ММВ) \leftrightarrow P(ЖМВ)), \quad (7)$$

где P — некоторая переменная для обозначения предикатов, то есть предикатов E, M, N, C (см. выше) и, возможно, конструктивно вновь вводимых.

Утверждение (7) предполагает, что индивиды ММВ и ЖМВ тождественны: а) по отдельным признакам или по некоторой совокупности признаков; б) по всей совокупности характеристических признаков. Заметим, что случай б) не адекватен $ММВ \equiv ЖМВ$, как может показаться на первый взгляд. Для примера: близнецы, тем более — двойняшки человека. При всем их сходстве, особенно у однополых однояйцевых близнецов, они удовлетворяют утверждению (7), но не полной тождественности (\equiv), ибо при всем при том это различные индивидуальности (индивиды). Хотя собственно строгое толкование (7) предполагает тождественность ММВ и ЖМВ по всем, без исключения, признакам.

Исходя из преамбулы доказательства, рассмотрим три случая (умозрительных + эмпирических) тождественности ММВ и ЖМВ.

1. $ММВ \equiv ЖМВ$, то есть один и тот же индивид. Такое утверждение не противоречит логике, эмпирической физике (физико-химии + биологии) и умозрительным построениям. Действительно,

$$ЖМВ \subset ММВ; ЖМВ \cap ММВ, \quad (8)$$

откуда следует

$$\begin{aligned} ЖМВ \subset ММВ \leftrightarrow ЖМВ \cap ММВ = ЖМВ \leftrightarrow ЖМВ \cup ММВ = \\ = ММВ \leftrightarrow ЖМВ \cap \overline{ММВ} = \emptyset \end{aligned} \quad (9)$$

где \leftrightarrow в данном случае обозначает логическую эквивалентность.

Теперь поясним на понятийном уровне. Из (8), (9) следует, что (логически) ЖМВ включена в ММВ в качестве некоторой его области. Но это понятие логическое и математическое. В действительности же — по физическим понятиям уже — это включение имеет характер *распределенного включения* ЖМВ по *всей области* определения (существования) ММВ. Тот факт, что (8), (9) выполняются (далеко) не для всех объектов космоса, то есть для которых $ЖМВ \cap ММВ = \emptyset$, существенной роли не играет ни в

части логической (математической), ни в части физической. Здесь физическая, термодинамическая аналогия с «броуновским облаком» и собственно броуновским движением.

Таким образом, ММВ и ЖМВ в рамках «жесткой», то есть классической, формальной логики и статистической физико-химии можно рассматривать как один и тот же индивид, то есть материальное образование, в котором косная и живая материи живут *на одних и тех же* вещественных и полевых субстратах, а различие степени сложности системной организации косной и живой материй вызвано доминантой ФКВ в последовательности движения (обобщенной) материи: ее усложнением как в рамках отдельных объектов эволюции, их групп и классов, так и в рамках межобъектных (межгрупповых, межклассовых) связей и кластерно-иерархических взаимоотношений.

2. Тождество ММВ и ЖМВ «неполное» (термин неадекватный, но — понятийный), соответствующее случаю (б) в утверждении (7). Как уже было сказано — это не соответствует условиям п. 1. Ибо выражение «один и тот же индивид» определяется логически следующим образом, для которого справедлива

Лемма 6. *Индивиды ММВ и ЖМВ есть один и тот же индивид в ареалах и соотношениях, определяемых (8), (9), если и только если для них имеют силу утверждения:*

$$(\forall \tilde{t}_{36})(\forall \tilde{X})(\tilde{t}_{36} = \tilde{X}ЖМВ); \quad (10)$$

$$(\forall \tilde{t}_{36})(E\tilde{t}_{36}(ММВ) \leftrightarrow E\tilde{t}_{36}(ЖМВ)), \quad (11)$$

где мы вводим термины: \tilde{t}_{36} — переменная для (эволюционного) времени; \tilde{X} — переменная координат, то есть характеризующая способы установления (движения, фиксации, наблюдения...) положения индивидов в пространстве. При этом (10) означает, что в любое время ММВ тождественен ЖМВ по пространственному положению относительно выбранного ФКВ способа установления пространственного порядка объектов космоса, а (11) понимается в том смысле, что когда существует один из ММВ и ЖМВ, то существует и другой.

Пояснение к лемме 6: на первый взгляд, логическая непротиворечивость утверждения (11) может быть взята под сомнение. Это не так, учитывая физическую специфику обоих индивидов — напомним, что мы формулируем утверждение в рамках логической физики.

Во-первых, из (11) по правилу *контрапозиции* следует [4]: когда не существует один из ММВ и ЖМВ, то не существует и другой. Тем самым ММВ и ЖМВ ставятся утверждением (11) во взаимнообратное соответствие. Во-вторых, можно предположить существование ММВ без ЖМВ, но это противоречит самому определению эмпирического индивида и реальности: если бы ЖМВ не существовал, то само утверждение (11) содержалось бы в ядре матриц ФКВ без раскрытия; проще говоря — оно бы не обсуждалось в данной, конкретной книге. Наконец, наиболее «тонкий» момент: из (10) и (11) следует *одновременность* существования ММВ и ЖМВ, но, как принято в современной астрофизике (космогонии, космологии), ЖМВ возникает позже возникновения ее «косной матрицы», но ведь эта матрица, строго логически говоря, не есть еще ММВ? — Ибо ММВ — это уже полностью развернутая Вселенная, а признаком таковой является наличие в ее структуре ЖМВ. То есть лемма 6 доказана — в системе доказательства теоремы 1. Теперь вернемся — с учетом (10), (11) — к «неполному» тождеству ММВ и ЖМВ.

Итак, случай (б) из утверждения (7) полагает тождественность ММВ и ЖМВ по всей совокупности характеристических признаков, но при условии, что они не являются одним и тем же индивидом. Естественно, данный случай тождества не может быть отнесен к ММВ и ЖМВ, тем более, что это противоречит самому эволюционному принципу

3. Тождество ММВ и ЖМВ «неполное», соответствующее случаю (а) в утверждении (7), то есть тождественность ММВ и ЖМВ по отдельным признакам или некоторой совокупности признаков. С точки зрения физики, химии, принципов структурирования, подобия-скейлинга и пр., как уже говорилось выше, такой вариант тождественности не противоречит реальности, здравому смыслу и собственно конструктивной (многозначной) логике. Однако такой вариант тождества является в своем роде «вырожденным» и поглощается сильным тождеством по п. 1: ММВ \equiv ЖМВ.

Для завершения доказательства теоремы 1 рассмотрим один парадокс в связи с употреблением выражения «тот же самый»: \overline{BC} — развертывающаяся Вселенная во времени общей эволюции t_{36} ; \overline{HBC} — суть ранний ММВ еще без ЖМВ, \overline{PBC} — развернутая полностью (на сегодняшнее время) Вселенная: ММВ с ЖМВ.

То есть, исходя из рассмотренного выше в пп. 1, 2 доказательства, можно утверждать, что \overline{HBC} и \overline{PBC} есть один и тот же индивид \overline{BC} в разное время t_{36} . Поэтому, в зависимости от ($t_{36} \rightarrow$) индивид \overline{BC} обладает разными признаками: \overline{HBC} — признаками ранней Вселенной с «косным каркасом» для будущего ЖМВ; \overline{PBC} — признаками развернутой Вселенной: $ЖМВ \cap ММВ$. Поэтому отношение определенных выше терминов суть:

$$\left(H\widetilde{BC} \rightarrow \widetilde{BC} \right) \wedge \left(P\widetilde{BC} \rightarrow \widetilde{BC} \right) \wedge \sim \left(H\widetilde{BC} \rightarrow P\widetilde{BC} \right) \wedge \sim \left(P\widetilde{BC} \rightarrow H\widetilde{BC} \right). \quad (12)$$

Поскольку в (12) $H\widetilde{BC}$ и $P\widetilde{BC}$, как договорено выше, есть один и тот же индивид, то для любого $t_{\text{эв}}$ следует:

$$Et_{\text{эв}} \left(H\widetilde{BC} \right) \leftrightarrow Et_{\text{эв}} \left(P\widetilde{BC} \right). \quad (13)$$

Но, при справедливости (13), начальная и развернутая Вселенные существуют в различное (различные) время (времена) эволюции, то есть мы вроде бы не ошибемся, записывая:

$$Et_{\text{эв}} \left(H\widetilde{BC} \right) \rightarrow \neg Et_{\text{эв}} \left(P\widetilde{BC} \right); \quad (14)$$

$$Et_{\text{эв}} \left(P\widetilde{BC} \right) \rightarrow \neg Et_{\text{эв}} \left(H\widetilde{BC} \right); \quad (15)$$

но (14), (15) являются *парадоксальными утверждениями!*

Как указывает А. А. Зиновьев, причиной парадокса (14), (15) является *нарушение* правил логики, а именно:

— во-первых, имеются такие признаки H , характерные для $H\widetilde{BC}$, и признаки P , характерны для $P\widetilde{BC}$, что для любого периода структурирования \widetilde{BC} Вселенной справедливы:

$$H(\delta) \rightarrow \neg P(\delta); P(\delta) \rightarrow \neg H(\delta), \quad (16)$$

где δ — некоторый (абстрагированный) параметр категорий признаков.

Исходя из (16), для любого $t_{\text{эв}}$ можно записать утверждения:

$$Et_{\text{эв}} (\delta \downarrow H) \rightarrow \neg Et_{\text{эв}} (\delta \downarrow P); \quad (17)$$

$$Et_{\text{эв}} (\delta \downarrow P) \rightarrow \neg Et_{\text{эв}} (\delta \downarrow H); \quad (18)$$

— во-вторых, подойдем с несколько «другой стороны»: термины $H\widetilde{BC}$ и $P\widetilde{BC}$ определяются и как:

$$H\widetilde{BC} = Df \cdot \widetilde{BC} \downarrow \left(Ht_{\text{эв}}^1 (\widetilde{BC}) \wedge \neg Pt_{\text{эв}}^1 (\widetilde{BC}) \right); \quad (19)$$

$$P\widetilde{BC} = Df \cdot \widetilde{BC} \downarrow \left(Pt_{\text{эв}}^2 (\widetilde{BC}) \wedge \neg Ht_{\text{эв}}^2 (\widetilde{BC}) \right); \quad (20)$$

(Напомним, что в (19), (20) оператор Df имеет значение, что, если $x \equiv Df \cdot y$, то «будем считать x высказыванием таким, что $x \equiv y$ », где y есть данное высказывание.)

Как было принято выше, в (19), (20) $t_{\text{эв}}^1 > t_{\text{эв}}^2$. Но все же, поскольку $H\widetilde{BC}$ и $P\widetilde{BC}$ есть один и тот же индивид, то справедливо утверждение (13). А в соответствии с принятым определением терминов $H\widetilde{BC}$ и $P\widetilde{BC}$, это означает справедливость логически непротиворечивого утверждения:

$$\begin{aligned} Et_{\text{эв}} \left(\widetilde{BC} \downarrow \left(Ht_{\text{эв}}^1 (\widetilde{BC}) \wedge \neg \widetilde{BC} Pt_{\text{эв}}^1 (\widetilde{BC}) \right) \right) &\leftrightarrow \\ &\leftrightarrow Et_{\text{эв}} \left(\widetilde{BC} \downarrow \left(Pt_{\text{эв}}^2 (\widetilde{BC}) \wedge \neg \widetilde{BC} Ht_{\text{эв}}^2 (\widetilde{BC}) \right) \right) \end{aligned} \quad (21)$$

Данный «ложный парадокс» поучителен — в контексте теоремы 1 — тем, что при констатации и доказательстве строгого тождества ММВ и ЖМВ не следует смешивать времязависимые признаки Вселенной на разных стадиях ее формирования и функционирования. Это же в полной мере относится (конечно, на нижележащей иерархической ступени) и к различению признаков биосферы и ноосферы в их эволюционном единстве — воследовании.

Теорема 1 доказана.

Заключение. В контексте темы и в качестве основного вывода здесь справедлива

Лемма 7. *Материальное содержание синхронности эволюции вселенской жизни вытекает из (доказанного в теореме 1) тождества ММВ и ЖМВ вида «тот же самый индивид» и характеризуется следующими основными признаками:*

— эволюция ЖМВ начинается одновременно с возникновением вещественно-полевой структуры Вселенной при формировании объектов космоса (планет) с условиями, имманентными преимущественно углеродной форме жизни;

— синхронность эволюции жизни в ареале Вселенной, включая последовательность автономии (на объектах космоса) биосферных и ноосферных этапов эволюции, исключает случайность возникновения жизни (ее единичность), как случайное же, вероятностное сочетание-совпадение факторов ее реализации; то есть для неслучайности возникновения неединичных жизней на объектах Вселенной в ФКВ

предусмотрена «контрольная» нижняя граница вероятности многообъектной вселенской жизни, например, в форме границы Крамера — Рао

$$\sigma_{\eta}^2 \geq -[\partial^2 \ln \Pi(\xi|\eta)/\partial \eta^2]^{-1}, \quad (22)$$

где σ_{η} — среднеквадратная ошибка возникновения объектов космоса, имманентных жизни, как следствие вариабельности развертывания ФКВ; η — неслучайный параметр фиксации таких имманентных объектов в структуре Вселенной; $\Pi(\xi|\eta)$ — функция правдоподобия параметра η в реализации $\xi(t_{se})$ эволюционного движения Вселенной с ее временной структурной вариабельностью;

— функция $SE(t_{se})$ подчиняется фундаментальной (универсальной) экспоненциальной зависимости, причем вселенская SE «дробится» по имманентным жизни объектам космоса в форме комбинации экспоненциальных же $SE_i \sim \exp(\eta_i t_{se})$; в статистической физике (радиофизике) это называется методом Прони.

Другие аспекты теории феноменологии ноосферы в достаточной степени полноты рассмотрены в работах [1, 3, 5, 7-24].

Литература

1. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперимент: монография / Грызлова О.Ю. [и др.]; под ред. Яшина А.А. Москва, 2007. 160 с.
2. Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера. М.: Айрис-пресс, 2004. 576 с.
3. Грязев М.В., Куротченко Л.В., Куротченко С.П., Луценко Ю.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры. Москва, 2007. 112 с.
4. Зиновьев А.А. Очерки комплексной логики / Под ред. Сидоренко Е.А. М.: Эдиторная УРСС, 2000. 560 с.
5. Москвин С.В., Новиков А.С., Плаксин С.В., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизические исследования собственных электромагнитных полей биообъектов. Москва, 2007. 192 с.
6. Тейяр де Шарден П. Феномен человека: Пер. с фр. М.: Наука, 1987. 240 с.
7. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Электродинамическая концепция зеркальной асимметрии живого мира: Теория и медико-биологический эксперимент. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 196 с.
8. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Нарушение жизнедеятельности: Биофизикохимические основы. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 233 с.
9. Яшин А., Субботина Т., Савин Е. Информационная самоорганизация биосистем: Вирусная концепция. Saarbrucken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 101 с.
10. Яшин А.А. Живая материя: Ноосферная биология(нообиология); предисл. В. П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 216 с.
11. Яшин А.А. Живая материя: Онтогенез жизни и эволюционная биология; предисл. В. П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 240 с.
12. Яшин А.А. Живая материя: Физика живого и эволюционных процессов; предисл. В.П. Казначеева. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2007. 264 с.
13. Яшин А.А. Информационная виртуальная реальность. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2003. 244 с.
14. Яшин А.А. Информационно-полевая самоорганизация биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. 7, № 1. С. 30–36.
15. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Заключительные главы – прогностика; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2012. 330 с.
16. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Предтеча ноосферы. Ч. 1: Естественно-научный базис; предисл. В. Г. Зилова. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2010. 368 с.
17. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Предтеча ноосферы. Ч. 2: Мышление и виртуальная реальность; предисл. В. Г. Зилова. Москва: Изд-во ЛКИ/URSS, 2010. 280 с.
18. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Развертывание ноосферы. Ч. 1: Теория и законы движения ноосферы; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2011. 312 с.
19. Яшин А.А. Феноменология ноосферы. Развертывание ноосферы. Ч. 2: Информационная и мультиверсумная концепция ноосферы; предисл. В.Г. Зилова. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2011. 360 с.
20. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Структурный квартет, или аналоговое и цифровое мышление: Монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 10; предисл. В.П. Казначеева, В.Г. Зилова, А.И. Субетто. Москва-Тверь-Тула: Изд-во «Триада», 2014. 513 с.

21. Яшин А.А., Герасимов И.Г. Феноменология ноосферы: Тематическая энциклопедия/ Предисл. А.И. Субетто. Тула: Изд-во ТулГУ, 2015. 335 с.
22. Яшин А.А., Субботина Т.И., Савин Е.И. Очерки по электромагнитобиологии для практикующих врачей. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 60 с.
23. Yashin A., Subbotina T., Savin E. Evolutionary electrodynamics biophysics: Theory and experiment. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. 81 p.
24. Yashin A., Subbotina T., Savin E. Reproductive function and postembryonic development: The effect of EMR. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 157 p.

References

1. Gryzlova OY, et al. Biorezonansnye efekty pri vozdeystvii elektromagnitnykh poley: fizicheskie modeli i eksperiment: monografiya [Bioresonance effects under the influence of electromagnetic fields: physical models and experiment: monograph]. pod red. Yashina AA. Moscow; 2007. Russian.
2. Vernadskiy VI. Biosfera i noosfera [Biosphere and noosphere]. Moscow: Ayris-press; 2004. Russian.
3. Gryazev MV, Kurotchenko LV, Kurotchenko SP, Lutsenko YA, Khadartsev AA, Yashin AA. Eksperimental'naya magnitobiologiya: vozdeystvie poley slozhnoy struktury [Experimental magnetobiology: the effect of fields of complex structure]. Moscow; 2007. Russian.
4. Zinov'ev AA. Ocherki kompleksnoy logiki [Essays on Complex Logic]. Pod red. Sidorenko EA. Moscow: Editornaya URSS; 2000. Russian.
5. Moskvina SV, Novikov AS, Plaksin SV, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Bio-fizicheskie issledovaniya sobstvennykh elektromagnitnykh poley bioob'ektov [Bio-physical studies of the electromagnetic fields of bioobjects]. Moscow; 2007. Russian.
6. Teyyar de Sharden P. Fenomen cheloveka [The phenomenon of man]: Per. s fr. Moscow: Nauka; 1987. Russian.
7. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Elektrodinamicheskaya kontseptsiya zerkal'noy asimmetrii zhivogo mira: Teoriya i mediko-biologicheskii eksperiment [Electrodynamic concept of mirror asymmetry of the living world: Theory and medical-biological experiment]. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014. Russian.
8. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Narushenie zhiznedeyatel'nosti [Disruption of life]: Biofizikokhimiicheskie osnovy. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013. Russian.
9. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Informatsionnaya samoorganizatsiya biosistem [Informational self-organization of biosystems]: Virusnaya kontseptsiya. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013. Russian.
10. Yashin AA. Zhivaya materiya: Noosfernaya biologiya(noobiologiya) [Living matter: Noospheric biology (noobiology)]; predisl. VP. Kaznacheeva. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2007. Russian.
11. Yashin AA. Zhivaya materiya: Ontogenez zhizni i evolyutsionnaya biologiya [Living matter: Ontogenesis of life and evolutionary biology]; predisl. V. P. Kaznacheeva. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2007. Russian.
12. Yashin AA. Zhivaya materiya: Fizika zhivogo i evolyutsionnykh protsessov [Living matter: The physics of living and evolutionary processes]; predisl. V. P. Kaznacheeva. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2007. Russian.
13. Yashin AA. Informatsionnaya virtual'naya real'nost' [Information virtual reality]. Tula: Izd-vo «Tul'skiy poligrafist»; 2003. Russian.
14. Yashin AA. Informatsionno-polevaya samoorganizatsiya biosistem [Information-field self-organization of biosystems]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;7(1):30-6. Russian.
15. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Zaklyuchitel'nye glavy – prognostika [Phenomenology of the noosphere. Final chapters - prognostication]; predisl. V.G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2012. Russian.
16. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Predtecha noosfery [Phenomenology of the noosphere. Fore-runner of the noosphere]. Ch. 1: Estestvenno-nauchnyy bazis; predisl. VG. Zilova. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2010. Russian.
17. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Predtecha noosfery [Phenomenology of the noosphere. Fore-runner of the noosphere]. Ch. 2: Myshlenie i virtual'naya real'nost'; predisl. VG. Zilova. Moscow: Izd-vo LKI/URSS; 2010. Russian.
18. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Razvertyvanie noosfery [Phenomenology of the noosphere. Deployment of the noosphere]. Ch. 1: Teoriya i zakony dvizheniya noosfery; predisl. V.G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2011. Russian.
19. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery. Razvertyvanie noosfery [Phenomenology of the noosphere. Deployment of the noosphere]. Ch. 2: Informatsionnaya i multiversumnaya kontseptsiya noosfery; predisl. V.G. Zilova. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2011. Russian.
20. Yashin AA. Fenomenologiya noosfery [Phenomenology of the noosphere]: Strukturyy kvartet, ili ana-

logovoe i tsifrovoye myshlenie: Monografiya «Zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery». T. 10; predisl. V.P. Kaznacheeva, V.G. Zilova, A.I. Subetto. Moscow-Tver'-Tula: Izd-vo «Triada»; 2014. Russian.

21. Yashin AA, Gerasimov IG. Fenomenologiya noosfery [Phenomenology of the noosphere]: Tematicheskaya entsiklopediya/ Predisl. A.I. Subetto. Tula: Izd-vo TulGU; 2015. Russia.

22. Yashin AA, Subbotina TI, Savin EI. Ocherki po elektromagnitobiologii dlya praktikuyushchikh vrachey [Essays on electromagnetobiology for practicing doctors]. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013.

23. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Evolutionary electrodynamics biophysics: Theory and experiment. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2013.

24. Yashin A, Subbotina T, Savin E. Reproductive function and postembryonic development: The effect of EMR. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014.

Библиографическая ссылка:

Яшин А.А. Синхронность биосферно-ноосферной эволюции и вселенная «волна жизни» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 5-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/5-1.pdf> (дата обращения: 13.09.2017).

**БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ШКОЛЬНИКОВ
ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

Е.И. БЕЛКИНА, Т.А. КУЗНЕЦОВА

*ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», медицинский институт,
ул. Комсомольская, д. 39а, Орел, 302026, Россия, e-mail: eereemeva@icloud.com*

Аннотация. В статье приведены результаты обследования 319 учащихся средних школ Орловской области выездной бригадой Центра здоровья для детей, которым проводились измерение роста, массы тела, с последующим расчетом индекса массы тела, биоимпедансометрия по тетраполярной методике. По данным биоимпедансометрии высокое содержание жира в организме достоверно чаще выявляется у девочек, чем у мальчиков, при этом у девочек процент содержания жира с возрастом увеличивается, а у мальчиков уменьшается. Мышечная ткань больше развита у мальчиков, чем у девочек. Дефицит белка в питании, по данным биоимпедансометрии, выявлен у каждого десятого школьника. Рассчитана чувствительность (у мальчиков 96,4%, у девочек 85,9%) и специфичность индекса массы тела (у мальчиков 59,0%, у девочек 54,1%). Рассчитаны референтные значения индексов жирового (у мальчиков от 0,38кг/м² до 9,29кг/м², медиана 3,31кг/м²; у девочек от 1,51кг/м² до 14,84кг/м², медиана 4,97кг/м²) и безжирового компонентов массы тела (у мальчиков от 11,37кг/м² до 22,37кг/м², медиана 16,31кг/м²; у девочек от 10,87кг/м² до 21,00кг/м², медиана 14,40кг/м²) для детей 6-17 лет.

Ключевые слова: школьники; нутритивный статус; биоимпедансометрия; индекс массы тела; индекс жирового компонента массы тела; индекс безжирового компонента массы тела.

**BIOIMPEDANCEMETRY IN ASSESSMENT OF NUTRITIVE STATUS OF
SCHOOLCHILDREN OF OREL REGION**

E.I. BELKINA, T.A. KUZNETSOVA

*FSBOI HE «Orel State University named after I.S. Turgenev», Medical Institute,
Komsomol'skaya str, 39a, 302026, Orel, Russia, e-mail: eereemeva@icloud.com*

Abstract. The article presents the results of a survey of 319 secondary school students in the Orel region by the visiting team of the Health Center for Children, who measured height, weight, followed by the calculation of the body mass index, bioimpedanceometry according to the tetrapolar technique. According to bioimpedanceometry, a high fat content in the body is more often detected in girls than in boys, while in girls the percentage of fat increases with age and in boys decreases. Muscular tissue is more developed in boys than in girls. Deficiency of protein in the diet, according to bioimpedanceometry, is revealed in every tenth pupil. The sensitivity of body mass index was calculated (in boys, 96.4%, in girls 85.9%), and the specificity of the body mass index (in boys 59.0%, in girls 54.1%). The reference values of the fat mass index (for boys from 0.38 kg / m² to 9.29 kg / m², median 3.31 kg / m², for girls from 1.51 kg / m² to 14.84 kg / m², median 4.97 kg / m²) and fat free mass index (in boys from 11.37 kg / m² to 22.37 kg / m², median 16.31 kg / m², in girls from 10.87 kg / m² to 21.00 kg / m², median 14.40 kg / m²) were presented for children 6-17 years old.

Key words: schoolchildren; nutritional status; bioimpedanceometry; body mass index; fat mass index; fat free mass index.

Введение. Нарушения нутритивного статуса в виде избытка или дефицита массы тела оказывают негативное влияние на здоровье ребенка. Исследования по оценке нутритивного статуса с использованием *индекса массы тела* (ИМТ) в отечественной литературе представлены достаточным количеством работ как педиатрического [7], так и гигиенического профиля [8]. Однако, данный показатель не позволяет определить, за счет каких компонентов он изменен. Дифференцированно и объективно оценить состав тела позволяет биоимпедансный анализ [21], оборудованием для которого оснащены Центры здоровья. В основе биоимпедансометрии лежит измерение электрического сопротивления биологических тканей, различающегося за счет разного содержания в них электролитов с последующим расчетом показателей состава тела с учетом антропометрических данных и использованием регрессионных уравнений. [1-3, 18]. Данный метод позволяет провести анализ состава тела человека в течение 3-5 минут, не требует дорогостоящего оборудования, практически не имеет противопоказаний и может быть использована при массовых исследованиях, в том числе, у детей с 4-6 лет [9, 10, 12, 13]. Биоимпедансный анализ нашел широкое применение в скрининговых исследованиях, проводимых в разных странах мира: в Норвегии

[11], США [15], Новой Зеландии [20], Китае [17, 25]. В Российской Федерации подобные исследования на детском контингенте проведены в Москве [5], Чебоксарах [9].

Цель исследования: оценить нутритивный статус школьников Орловской области с помощью индекса массы тела и биоимпедансометрии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе Центра здоровья для детей БУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З.И. Круглой» в рамках выездных акций. Были обследованы 319 учащихся средних школ Орловской области в возрасте 6-17 лет (мальчики – 150, девочки – 169), относящихся к I-III группам здоровья, методом одномоментного исследования без рандомизации. Всем школьникам проводились измерение роста, массы тела, окружностей талии и бедер по стандартным методикам с последующим расчетом ИМТ по программе, прилагающейся к биоимпедансометру. Эти данные дополнялись биоимпедансометрией, которая проводилась по тетраполярной методике с использованием биоимпедансометра «ABC-01 МЕДАСС», рекомендованного к применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике Министерством здравоохранения Российской Федерации (Протокол №1 от 26.05.1997г.). При этом у обследованных нами детей не было заболеваний, приведенных в списке состояний, которые, оказывая влияние на электропроводимость тканей, могут приводить к ошибкам в заключениях биоимпедансометрии [16].

Оценка композиции тела с помощью биоимпедансометрии проводилась по модели, представляющей жировой, безжировой и жидкостный компоненты состава тела [19, 22].

Первый компонент состава тела – *жировая масса* (ЖМ), представленная в виде абсолютного показателя в кг и процентного содержания жира в организме (%ЖМ). Изменения данных показателей показывают необходимость коррекции питания.

Показатель *безжировой (тощей) массы тела* (ТМ) представляет собой сумму костной ткани, скелетных мышц, внутренних органов и общей жидкости. Данный показатель рассматривается как стабильный, находящийся под жестким генетическим контролем и демонстрирующий конституциональные особенности организма. Снижение его наблюдается при истощении вследствие дефицита питания, тяжелых заболеваний [19, 24].

Показатель *активной клеточной массы* (АКМ) является одним из составных компонентов ТМ, и позволяет оценивать достаточность белкового компонента питания детей и особенности его усвоения. Другим составным компонентом ТМ является показатель *скелетно-мышечной массы* (СММ), характеризующий физическое развитие и уровень тренированности обследованных [19].

Общая жидкость (ОЖ), то есть общая вода организма, является третьим компонентом состава тела и состоит из *внутриклеточной* и *внеклеточной жидкости* (ВКЖ). Показатель внутриклеточной жидкости является стабильным и изменяется только при терминальных состояниях. Показатель ВКЖ представлен плазмой крови, интерстициальной жидкостью и жидкостями третьего пространства (желудочный сок, моча, жидкие фракции содержимого кишечника), высокий его уровень может свидетельствовать об отеках. Низкий показатель ВКЖ встречается при стремительном снижении веса, например, вследствие рвоты, диареи [19].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерных программ *R-среды* и *Microsoft Excel* [4, 6]. Достоверность различий сравниваемых величин определялась методом вычисления χ^2 -квadrat (при необходимости вводилась поправка Йетса). Также использовался метод парных корреляций. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение.

Таблица 1

Индекс массы тела у обследованных школьников

ИМТ	Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	73	48,7	63	37,3	4,214, p=0,004
Больше нормы	57	38,0	65	38,5	0,001, p=0,975
Меньше нормы	20	13,3	41	24,2	5,449, p=0,02

Примечание: n – объем выборки, p – достигнутый уровень значимости с помощью распределения χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (при критическом уровне значимости принятым равным $p>0,05$)

Нормальные значения ИМТ выявлены у половины мальчиков (48,7%), что оказалось достоверно чаще, чем у девочек (37,3%). В то же время низкие значения ИМТ, свидетельствующие о дефиците

массы тела, достоверно чаще выявлены у девочек, чем у мальчиков (24,2% и 13,3%). Высокие значения ИМТ, свидетельствующие об избытке массы тела, выявлены менее чем у половины обследованных (38,0-38,5%), без достоверных различий по полу.

Таблица 2

Показатели жировой массы у обследованных школьников по данным биоимпедансометрии

		Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
		Абс.	%	Абс.	%	
ЖМ	Норма	104	69,3	97	57,4	4,360, p=0,037
	Больше нормы	24	16,0	61	36,1	15,405, p=8,68e-05
	Меньше нормы	22	14,7	11	6,5	4,856, p=0,003
%ЖМ	Норма	86	57,3	66	39,9	9,925, p=0,002
	Больше нормы	49	32,7	103	60,1	24,357, p=8,00e-07
	Меньше нормы	15	10,0	-	-	-

Нормальные значения показателей как абсолютного, так и относительного показателей жировой массы (ЖМ и %ЖМ), достоверно чаще выявлены у мальчиков, чем у девочек (69,3% и 57,4%; 57,3% и 39,9% соответственно). Высокие значения показателей жировой массы (ЖМ и %ЖМ) достоверно чаще выявлены у девочек, чем у мальчиков (36,1% и 16,0%; 60,1% и 32,7% соответственно). В то же время низкие значения показателя ЖМ достоверно чаще выявлены у мальчиков, чем у девочек (14,7% и 6,5%), а низкие значения показателя %ЖМ выявлены только у мальчиков (10,0%).

Таблица 3

Показатель безжировой массы у обследованных школьников по данным биоимпедансометрии

ТМ	Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	143	95,4	157	92,9	0,462, p=0,497
Больше нормы	2	1,3	3	1,8	0,018, p=0,893
Меньше нормы	5	3,3	9	5,3	0,352, p=0,553

Практически у всех обследованных детей, вне зависимости от пола, выявлены нормальные значения показателя безжировой массы, что обусловлено стабильностью, генетической детерминированностью данного показателя.

Таблица 4

Показатель активной клеточной массы у обследованных школьников по данным биоимпедансометрии

АКМ	Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	132	88,0	146	86,4	0,068, p=0,794
Больше нормы	3	2,0	5	3,0	0,035, p=0,851
Меньше нормы	15	10,0	18	10,6	0,000, p=1,000

Нормальные значения показателя АКМ выявлены у большинства обследованных детей (86,4-88,0%), что говорит о достаточности белка в питании и нормальном его усвоении. Низкие значения показателя АКМ выявлены у каждого десятого школьника (10,0-10,6%), что свидетельствует о недостаточном количестве белка в их рационе, так как заболеваний, приводящих к нарушениям усвоения белка в организме у обследованных, в ходе нашего исследования не было выявлено.

Таблица 5

Показатель скелетно-мышечной массы у обследованных школьников по данным биоимпедансометрии

СММ	Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	125	83,3	168	99,4	25,325, p=4,844e-07
Больше нормы	25	16,7	-	-	-
Меньше нормы	-	-	1	0,6	-

Нормальные значения показателя СММ достоверно чаще выявлены у девочек, чем у мальчиков (99,4% и 83,3%), а высокие значения СММ выявлены только у мальчиков (16,7%). Эти данные показывают, что мышечная масса у мальчиков развита значительно лучше, чем у девочек.

Таблица 6

Показатели жидкостного компонента у обследованных школьников по данным биоимпедансометрии

		Мальчики, n=150		Девочки, n=169		χ^2, p
		Абс.	%	Абс.	%	
ОЖ	Норма	141	94,0	156	92,3	0,140, p=0,708
	Больше нормы	5	3,3	5	3,0	0,017, p=0,896
	Меньше нормы	4	2,7	8	4,7	0,454, p=0,500
ВКЖ	Норма	137	91,3	138	81,7	5,470, p=0,019
	Больше нормы	13	8,7	31	18,3	5,470, p=0,019
	Меньше нормы	-	-	-	-	-

Как у мальчиков, так и у девочек нормальные значения показателя ОЖ выявлены в большинстве случаев (92,3%-94,0%), без достоверных различий по полу. Нормальные значения показателя ВКЖ также выявлены у большинства обследованных, однако, у мальчиков достоверно чаще, чем у девочек (91,3% и 81,7%). Соответственно, высокие значения показателя ВКЖ достоверно чаще выявлены у девочек, чем у мальчиков (18,3% и 8,7%), что может быть обусловлено избытком поваренной соли в питании.

При проведении корреляционного анализа как у мальчиков, так и у девочек выявлены прямые корреляционные связи возраста с показателями:

- ЖМ ($r=0,27-0,51, p<0,05$),
- ТМ ($r=0,73-0,83, p<0,05$),
- АКМ ($r=0,72-0,82, p<0,05$),
- СММ ($r=0,79-0,87, p<0,05$),
- ОЖ ($r=0,71-0,86, p<0,05$),
- ВКЖ ($r=0,71-0,81, p<0,05$).

У мальчиков выявлена обратная корреляционная связь возраста с процентом содержания жира в организме (%ЖМ) ($r=-0,33, p<0,05$), а у девочек – прямая ($r=0,31, p<0,05$). Таким образом, процент содержания жира в организме у мальчиков с возрастом уменьшается, а у девочек увеличивается.

Нами отмечено, что у некоторых детей с отклонениями ИМТ от нормы показатели биоимпедансометрии были в пределах нормы, а у детей с нормальными значениями показателя ИМТ по показателям биоимпедансометрии выявлены отклонения. Высокий показатель ИМТ был обусловлен высокими значениями показателей ЖМ и %ЖМ у 23 мальчиков, 50 девочек. У остальных обследованных высокие значения ИМТ сочетались с нормальными показателями биоимпедансометрии, высокими значениями показателей ТМ, АКМ, СММ, ОЖ, ВКЖ. Низкие значения ИМТ сочетались с низкими значениями показателя ТМ у 4 мальчиков, 11 девочек, у остальных – с нормальными показателями ТМ, ЖМ и %ЖМ.

В этой связи нами рассчитана чувствительность и специфичность ИМТ. Так, чувствительность ИМТ для мальчиков составила 96,4%, для девочек – 85,9%, а специфичность ИМТ у мальчиков – 59,0%, у девочек – 54,1%. Таким образом, показатель ИМТ является чувствительным, то есть позволяет выявить детей с отклонениями массы тела, однако низкоспецифичным, то есть не позволяет дифференцированно оценить, за счет какого компонента этот показатель имеет отклонения.

В этой связи нами рассчитаны референтные значения индексов жирового и безжирового компонентов массы тела – *fat mass index (FMI)* и *fat free mass index (FFMI)* для детей школьного возраста. В

зарубежных исследованиях, проведенных в США, Саудовской Аравии, Швейцарии подтверждена целесообразность использования данных индексов как предикторов ожирения на взрослом и детском контингенте [14, 18, 21, 23, 26]. Индекс жирового компонента массы тела рассчитывался как отношение жировой массы в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат, а индекс безжирового компонента массы тела как отношение тощей массы в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат.

Таблица 7

Референтные значения индексов жирового и безжирового компонентов массы тела

	<i>FMI</i>		<i>FFMI</i>	
	Мальчики, кг/м ²	Девочки, кг/м ²	Мальчики, кг/м ²	Девочки, кг/м ²
Минимальное значение (квартиль 0)	0,38	1,51	11,37	10,87
Квартиль 1	2,51	3,62	14,69	13,20
Медиана (квартиль 2)	3,31	4,97	16,31	14,40
Квартиль 3	4,05	6,51	17,96	15,60
Максимальное значение (квартиль 4)	9,29	14,84	22,37	21,00

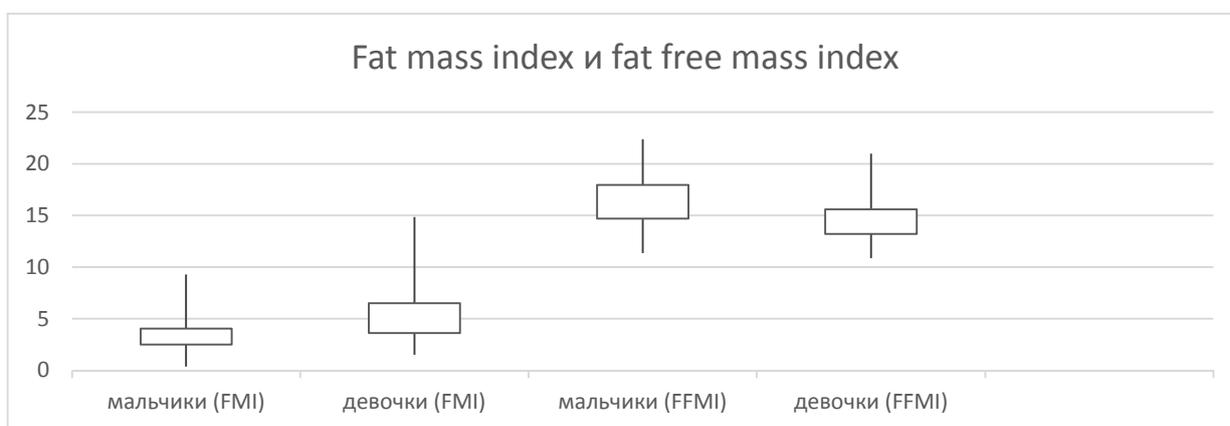


Рис.1. Индекс жирового и безжирового компонента

Медиана *FMI* оказалась больше у девочек, а медиана показателя *FFMI* – у мальчиков, что, по нашему мнению, отражает большую значимость жировой ткани для организма девочек, а мышечной – для мальчиков.

Выводы:

1. Биоимпедансометрия позволяет дифференцированно оценивать состав тела детей с учетом половых и возрастных особенностей.
2. При оценке нутритивного статуса детей, с учетом низкой специфичности индекса массы тела, целесообразно дополнять расчеты индексами жирового и безжирового компонентов массы тела.

Литература

1. 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.
2. Архангельская А.Н., Скотникова Ю.В., Бурдюкова Е.В., Игнатов Н.Г., Rogoznaya E.B., Самусенков О.И., Гуревич К.Г. Избыточная масса тела и гиподинамия как факторы риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №1. С. 71–76.

3. Архангельская А.Н., Стулина Д.Д., Матосян К.А., Бурдюкова Е.В., Оранская А.Н., Гуревич К.Г. Анализ сходимости значений некоторых оценок компонентного состава тела, полученных на двух приборах для биоимпеданса // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №1. С. 62–67.
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS // Наука и здравоохранение. 2016. №1. С.7-23.
5. Ермакова И.В., Бурая Т.И., Сельверова Н.Б. Физическое развитие, компонентный состав тела и уровень ДГЭА у детей 9-15 лет в период полового созревания // Новые исследования. 2013. Т.1, №34. С. 102–111.
6. Еськов К.А., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Живые системы с позиций теории хаоса-самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т.22, №3. С. 25–30.
7. Кузнецова Т.А., Рязанцева О.Г. Соматический статус и физическое развитие детей, воспитывающихся в интернатных условиях // Ученые записки Орловского государственного университета. 2009. №2. С. 148–153.
8. Раппопорт И.К., Сергеева А.А., Чубаровский В.В. Состояние здоровья младших школьников и роль гигиенических и социальных факторов в его формировании (на примере сельских школ Вяземского района Смоленской области) // Российский педиатрический журнал. 2011. №6. С. 54–57.
9. Строганова Н.Н., Козлов В.А., Смелова Т.П., Павлов А.А. Распространенность нарушения состава тела детей г. Чебоксары // Медицинские науки. 2012. №11. С. 17–20.
10. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Леонова И.А., Богданов В.А. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела у детей старше 5 лет // Детская медицина Северо-Запада. 2011. Т.3, №2. С. 30–35.
11. Anders Aandstad, MSc, Kristian Holtberget, MSc, Rune Hageberg, MSc, Ingar Holme, PhD, Sigmund A. Anderssen, PhD. Validity and Reliability of Bioelectrical Impedance Analysis and Skinfold Thickness in Predicting Body Fat in Military Personnel // Military medicine. 2014. №179(2). P. 208–217.
12. Atherton R.R., Williams J.E., Wells J.C.K., Fewtrell M.S. Use of fat mass and fat free mass standard deviation scores obtained using simple measurement methods in healthy children and patients: comparison with the reference 4-component model // PLoS One. 2013. №5(8). P. 62–139.
13. Böhm A., Heitmann B.L. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies // European Journal of Clinical Nutrition. 2013. №1(67). P. 79–85.
14. Burton R. F. The fat mass index: why its height exponent should be and not // American Society for Nutrition. 2013. №3(50). P. 117–128.
15. Elizabeth M., Gladys Strain Widen, Wendy C. King et al. Validity of Bioelectrical Impedance Analysis for Measuring Changes in Body Water and Percent Fat After Bariatric Surgery // Obese Surgery. 2014. №6(24). P. 847–854.
16. Kylea U.G. Ingvar Bosaeb, Antonio D. De Lorenzoc et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice // Clinical Nutrition. 2004. №23. P. 1430–1453.
17. Yi-Chun Li, Chia-Ing Li, Wen-Yuan Lin et al. Percentage of Body Fat Assessment Using Bioelectrical Impedance Analysis and Dual-Energy X-ray Absorptiometry in a Weight Loss Program for Obese or Overweight Chinese Adults // PLoS ONE. 2013. №8(4). e58272. DOI:10.1371/journal.pone.0058272.
18. Mahmoud Mustafa Ali Abulmeaty, Ali Madi Almajwal, Mohammed Abdullah Alsaif, Heba Mohammed Zaher Hassan, Sarah Khalid Almansour. Impedancemetry vs. anthropometry in the prediction of body adiposity and obesity diagnosis // Progress in nutricion. 2016. №18(1). P. 39–45.
19. Mialich M.S., J.M.F.Sicchieri, A.A.J. Junior. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis // International Journal of Clinical Nutrition. 2014. №2. P.1–10.
20. Pamela R. von Hurst, Daniel C.I. Walsh, Cathryn A. Conlon et al. Validity and reliability of bioelectrical impedance analysis to estimate body fat percentage against air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry // Nutrients. 2016. №2(73). P. 197–204.
21. Gerson Peltz, Maria Teresa Aguirre, Maureen Sanderson, Mary K. Fadden. The role of fat mass index in determining obesity // Human Biology. 2010. №22(5).P.639–647.
22. Sami F. Khalil, Mas S. Mohktar, Fatimah Ibrahim. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases // Sensors (Basel). 2014. №14(6). P. 10895–10928.
23. Schutz Y., Kyle U.U.G., Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98y // International Journal of Obesity. 2002. №26. P. 953–960.
24. Thibault R., Genton L., Pichard C. Body composition: Why, when and for who? // Clinical Nutrition. 2012. №31. P. 435–447.
25. Ching S Wan, Leigh C. Ward, Jocelyn Halim et al. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry // BMC Pediatrics. 2014. №3. P. 14–249.

26. Weber D.R., Moore R.H., Leonard M.B., Zemel B.S. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat // American Journal of Clinical Nutrition. 2013. №98(49). P. 56.

References

1. Arkhangel'skaya AN, Samusenkov VO, Samusenkova EI, Samusenkov OI, Rogoznaya EV, Ignatov NG, Gurevich KG. vliyanie razlichnykh faktorov na rasprostranennost' izbytochnoy massy tela i ozhireniya sredi lits opasnykh professiy [The influence of various factors on the prevalence of overweight and obesity among people in hazardous occupations]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Nov 08];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/2-13.pdf>. DOI: 12737/23042.
2. Arkhangel'skaya AN, Skotnikova YV, Burdyukova EV, Ignatov NG, Rogoznaya EV, Samusenkov OI, Gurevich KG. Izbytochnaya massa tela i gipodinamiya kak faktory riska razvitiya patolo-gii serdechno-sosudistoy sistemy u detey i podrostkov [Overweight and hypodynamia as risk factors for the development of cardiovascular pathology in children and adolescents]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):71-6. Russian.
3. Arkhangel'skaya AN, Stulina DD, Matosyan KA, Burdyukova EV, Oranskaya AN, Gurevich KG. Analiz skhodimosti znacheniy nekotorykh otsenok komponentnogo sostava tela, poluchennykh na dvukh priborakh dlya bioimpedansa [An analysis of the convergence of the values of certain estimates of the component composition of the body obtained on two instruments for bioimpedance]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(1):62-7. Russian.
4. Grzhibovskij AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Descriptive statistics using statistical software packages STATISTICA and SPSS. Nauka i zdravoohranenie. 2016;1:7-23. Russian.
5. Ermakova IV, Buraya TI, Sel'verova NB. Physical development, the component composition of the body and the level of DHEA in children 9-15 years of age during puberty. Novye issledovaniya. 2013;1(34):102-11. Russian.
6. Es'kov KA, Hadarcev AA, Filatova OE, Hadarceva KA. Living systems from the standpoint of the theory of chaos-self-organization. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(3):25-30. Russian.
7. Kuznetsova TA, Ryazantseva OG. Somatic status and physical development of children brought up in boarding conditions. Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2009;2:148-53. Russian.
8. Rappoport IK, Sergeeva AA, Chubarovskij VV. State of health of junior schoolchildren and the role of hygiene and social factors in its formation (on the example of rural schools in Vyazemsky district, Smolensk region) Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2011;6:54-7. Russian.
9. Stroganova NN, Kozlov VA, Smelova TP, Pavlov AA. Prevalence of disorders of the body composition of children Cheboksary. Meditsinskie nauki. 2012;11:17-20. (In Russian)
10. Jedleeva AG, Khomich MM, Leonov IA, Bogdanov VA.. Bioimpedance as a method of evaluating a component of body composition in children older than 5 years. Detskaja medicina Severo-Zapada. 2011;3(3):30-5. Russian.
11. Anders Aandstad, MSc, Kristian Holtberget, MSc, Rune Hageberg, MSc, Ingar Holme, PhD, Sigmund A. Anderssen, PhD. Validity and Reliability of Bioelectrical Impedance Analysis and Skinfold Thickness in Predicting Body Fat in Military Personnel. Military medicine. 2014;179(2):208-17.
12. Atherton RR, Williams JE, Wells JCK, Fewtrell MS. Use of fat mass and fat free mass standard deviation scores obtained using simple measurement methods in healthy children and patients: comparison with the reference 4-component model. PLoS One. 2013;5(8):62-139.
13. Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. European Journal of Clinical Nutrition. 2013;1(67):79-85.
14. Burton RF. The fat mass index: why its height exponent should be and not. American Society for Nutrition. 2013;3(50):117-28.
15. Elizabeth M, Gladys Strain Widen, Wendy C. King . Validity of Bioelectrical Impedance Analysis for Measuring Changes in Body Water and Percent Fat After Bariatric Surgery. Obese Surgery. 2014;6(24):847-54.
16. Kylea UG. Ingvar Bosaeusb, Antonio D. De Lorenzoc et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. Clinical Nutrition. 2004;23:1430-53.
17. Yi-Chun Li, Chia-Ing Li, Wen-Yuan Lin. Percentage of Body Fat Assessment Using Bioelectrical Impedance Analysis and Dual-Energy X-ray Absorptiometry in a Weight Loss Program for Obese or Overweight Chinese Adults. PLoS ONE. 2013;8(4). e58272. DOI:10.1371/journal.pone.0058272.
18. Mahmoud Mustafá Ali Abulmeaty, Ali Madi Almajwal, Mohammed Abdullah Alsaif, Heba Mohammed Zaher Hassan, Sarah Khalid Almansour. Impedancemetry vs. anthropometry in the prediction of body adiposity and obesity diagnosis. Progress in nutricion. 2016;18(1):39-45.

19. Mialich MS, Sicchieri JMF, Junior AAJ. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *International Journal of Clinical Nutrition*. 2014;2:1-10.
20. Pamela R. von Hurst, Daniel CI. Walsh, Cathryn A. Conlon . Validity and reliability of bioelectrical impedance analysis to estimate body fat percentage against air displacement plethysmography and dual-energy X-ray absorptiometry. *Nutrients*. 2016;2(73):197-204.
21. Gerson Peltz, Maria Teresa Aguirre, Maureen Sanderson, Mary K. Fadden. The role of fat mass index in determining obesity. *Human Biology*. 2010;22(5):639-47.
22. Sami F. Khalil, Mas S. Mohktar, Fatimah Ibrahim. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
23. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98y. *International Journal of Obesity*. 2002;26:953-60.
24. Thibault R, Genton L, Pichard C. Body composition: Why, when and for who? *Clinical Nutrition*. 2012;31:435-47.
25. Ching S Wan, Leigh C. Ward, Jocelyn Halim. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition, and change in adiposity, in overweight and obese adolescents: comparison with dual-energy x-ray absorptiometry. *BMC Pediatrics*. 2014;3:14-249.
26. Weber DR, Moore RH, Leonard MB, Zemel BS. Fat and lean BMI reference curves in children and adolescents and their utility in identifying excess adiposity compared with BMI and percentage body fat. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(49):56.

Библиографическая ссылка:

Белкина Е.И., Кузнецова Т.А. Биоимпедансометрия в оценке нутритивного статуса школьников Орловской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 7-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/7-1.pdf> (дата обращения: 12.07.2017). DOI: 10.12737/article_596c5cb0422fb8.04230572.

**ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОДОШВЕННЫМ (ПЛАНТАРНЫМ) ФАСЦИИТОМ
(обзор литературы)**

С.В. МОСКВИН*, Е.А. МАЗУРКЕВИЧ**

*ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»,
ул. Студенческая, д. 40, стр. 1, 121165, Москва, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru
**ГБУЗ Городская поликлиника № 24, Серпуховская улица, дом 7, г. Санкт-Петербург, 190013,
e-mail: emaz@inbox.ru

Аннотация. Плантарный (подошвенный) фасциит – патологический процесс с выраженным болевым синдромом, обусловленный дегенеративно-дистрофическими изменениями подошвенного апоневроза в месте прикрепления к пяточной кости, является наиболее распространённой причиной болей в пятке.

Анализ российской и зарубежной литературы убедительно показывает, что различные терапевтические методы, такие как инъекции НПВС и кортизона, не дают желаемого результата и чреватые осложнениями, ударно-волновая терапия абсолютно бесполезна, что подтверждается последними мета-анализами достоверных исследований. Только такой простой и недорогой метод лечения, как лазерная терапия, может быть использован при лечении больных плантарным (подошвенным) фасциитом, причём исключительно эффективно и с минимальной вероятностью рецидива.

Ключевые слова: боль, плантарный фасциит, лазерная терапия

**LOW LEVEL LASER THERAPY FOR PATIENTS WITH PLANTAR FASCIITIS
(literature report)**

S.V. MOSKVIN*, E.A. MAZURKEVICH**

*FGBU «State Scientific Center of Laser Medicine of FMBA of Russia»,
Studenetskaya str., 40, s. 1, 121165, Moscow, Russia, e-mail: 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru
**GBUZ Municipal polyclinic No. 24, Serpuhovskaya str., 7, St. Petersburg, 190013, Russia,
e-mail: emaz@inbox.ru

Abstract. Plantar fasciitis is a pathological process with a pronounced pain syndrome, caused by degenerative-dystrophic changes in plantar aponeurosis at the site of attachment to the calcaneus. It is the most common cause of pain in the heel.

The analysis of Russian and foreign literature convincingly shows that various therapeutic methods, such as NSAID and cortisone injections, do not have the desired effect and can cause complications. Shock wave therapy is absolutely useless, as evidenced by the latest meta-analyses of reliable studies. Only such a simple and inexpensive method of treatment as low level laser therapy can be used in the treatment of patients with plantar fasciitis. It is extremely effective and has a minimal chance of a recurrence.

Keywords: pain, plantar fasciitis, low level laser therapy.

Плантарный (подошвенный) фасциит (М77.3 по МКБ-10) – патологический процесс, который часто называют «пяточная шпора», с выраженным болевым синдромом, обусловленный дегенеративно-дистрофическими изменениями подошвенного апоневроза в месте прикрепления к пяточной кости, является наиболее распространённой причиной болей в пятке, характерен для людей среднего возраста. Заболевание также встречается у молодых людей, которые проводят много времени на ногах, например, у спортсменов и солдат. По некоторым данным, около 10 % пациентов, обращающихся за помощью с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, составляют больные этой категории, а основная причина обращения к врачу: боль в пяточной области – главный симптом заболевания.

Заболевание может поразить как одну, так и обе ступни. Большинство пациентов с подошвенным фасциитом испытывают боль при первых шагах, вставая с постели или после длительного сидения. После первых нескольких шагов боль и скованность могут уменьшиться, но боль может усилиться в течение дня, чаще всего, во время восхождения по ступенькам или после длительного нахождения в положении стоя [29].

До настоящего времени нет единого мнения относительно причин возникновения заболевания. Часто подошвенный фасциит является следствием инволютивных процессов человеческого организма и обнаруживаются как анатомическая особенность у лиц среднего и пожилого возраста [3].

Важнейшим условием эффективности лечения является обеспечение разгрузки болезненной области и улучшение кровоснабжения тканей стопы. Для этого по показаниям назначают индивидуальные ортопедические стельки с выкладкой внутреннего и наружного продольного сводов, углублением и мягкой прокладкой под пяткой. Наиболее полноценной считается разгрузка с помощью ортопедической обуви с углублением в каблучке. При задней шпоре углубление делается в заднике. Как временную меру можно рекомендовать ношение обуви без задника. В комплекс лечения включают также тёплые ванны с морской солью, мылом, содой, лечебную гимнастику, массаж мышц стопы и голени [6].

Инъекции *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) не дают желаемого улучшения, а если и наблюдается какой-то эффект, то достаточно быстро наступает рецидив заболевания [32], инъекции кортизона в область медиального бугорка пяточной кости могут привести к необратимой атрофии жировой подушки пятки, что, в свою очередь, ведёт пациента к инвалидности [2]. При безуспешности проводимой терапии применяются разнообразные оперативные вмешательства, которые никак нельзя считать идеальными, поскольку развивающийся рубцовый процесс в тканях и последующие механические нарушения могут длительно рефлекторно поддерживать вторичный болевой синдром [31].

Известен менее травматичный способ лечения болевой пяточной шпорой хирургическим лазером. После местного обезболивания через иглу для внутрикостной анестезии производят перфорацию хирургическим лазером шпоры, околошпорной бursы и частично подошвенного апоневроза в области прикрепления его к шпоре в течение 10 с (тип лазера не указан). Курс лечения состоит из 3-х манипуляций (по одной в неделю). После каждой манипуляции конечность иммобилизуется съёмной гипсовой лонгетой в положении подошвенного сгибания. Больные в период лечения (3 недели) пользуются костылями. Термическое воздействие на ткани, окружающие шпору, вызывает деструкцию их и асептическое воспаление, исходом которого является облитерация бursы и рубцово-склеротическое перерождение тканей, окружающих шпору. Кроме того, в процессе термодеструкции гибнут чувствительные нервные окончания, что приводит к исчезновению болей в области шпоры сразу же после манипуляции. Назначение обезболивающих средств поэтому не производится [22]. Аналогичная методика была реализована с использованием гольмиевого (*Ho:YAG*) лазера (длина волны 2100 нм, импульсный режим, длительность импульса 350 мкс, мощность 40 Вт), в качестве её преимущества авторы также указывают нетравматичность оперативного вмешательства [43]. Тем не менее, по нашим данным, такой способ лечения не применяется в клинической практике по причине нецелесообразности.

Результаты применения *экстракорпоральной ударно-волновой терапии* (ЭУВТ) оказались также неоднозначными, в зависимости от постановки исследования и методики проведения успех варьируется диаметрально от отсутствия положительных результатов до полного купирования болевого синдрома [30, 32, 42]. Кроме того, для этой процедуры используются исключительно импортные дорогостоящие аппараты, чем обусловлена высокая стоимость процедуры, и это, повторяем, при отсутствующем результате.

Ю.А. Родин и А.А. Ушаков (2007) [26] предлагают между сеансами ЭУВТ проводить магнитолазерную терапию «для предупреждения обострения болевого синдрома». Другие авторы рекомендуют дополнительно к ЭУВТ, поскольку после такого воздействия не только не купируется болевой синдром, но часто происходит усиление боли до 2 суток, проводить 10 ежедневных процедур лазерофореза препарата с пчелиным ядом на зону ниже медиальной лодыжки, зону ниже латеральной лодыжки, ахиллово сухожилие, подъём стопы и пятку [24]. Хотя параметры *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) выбраны весьма спорные (длина волны 633 нм, непрерывный режим, плотность мощности 130-140 мВт/см², экспозиция 10 мин), идея весьма привлекательная и перспективная, необходимо лишь подобрать соответствующие заболеванию препараты и использовать эффективные методики лазерного освещения. Но всё это не спасает ситуацию, более правильно было бы назначать только лазерную терапию, возможно, в комбинированном или сочетанном варианте, но без использования заведомо неэффективного воздействия ЭУВТ.

Другими словами, проблема не решается в рамках стандартных подходов к лечению, тем более удивительно, почему до сих пор никто не обратил внимание на исключительно эффективный и простой метод лечения больных подошвенным фасциитом – лазерную терапию?! Возможно, причина в том, что в России, по нашим данным, не проводились исследования, доказывающий этот факт, есть лишь отдельные рекомендации специалистов и положительные отзывы тех, кто применяет лазерную терапию в своей ежедневной практике [7, 25].

Лазерная терапия успешно используется практически во всех областях современной медицины: акушерство и гинекология [27], андрология и урология [5, 19], неврология [8, 9], оториноларингология [20], педиатрия [16], стоматология [1, 11] и др.

Достаточно активно развиваются комбинированные и сочетанные методы лазерной терапии, такие как лазерофорез [12, 15, 28], лазерно-вакуумный массаж [12, 14] и КВЧ-лазерная терапия [4, 18]. Есть все предпосылки для применения этих методов и при лечении пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, в первую очередь, в аспекте проблемы управления болью.

Зарубежные коллеги уже давно поняли, что не только при плантарном фасциите, но и таких родственных воспалительных заболеваниях, как тендинит и бурсит, НПВС и другие фармпрепараты малоэффективны, лучший способ лечения – комбинирование ЛФК с различными физиотерапевтическими методами, в том числе лазерной терапией [38]. Хотя ранее и возникали вопросы к достоверности некоторых исследований [44], сравнивать эффективность лазерной и ударно-волновой терапии просто бессмысленно. Например, при латеральном эпикондилите и некоторых других заболеваниях мягких тканей ни один из последних систематизированных обзоров не нашёл никаких чётких доказательств того, что ударно-волновая терапия превосходит плацебо, а среди других физиотерапевтических методов приоритет отдаётся именно лазерной терапии [35-37, 45].

В табл. 1 представлены параметры методик лазерной терапии и результаты лечения пациентов с плантарным фасциитом.

Таблица 1

Лазерная терапия при плантарном фасциите, результаты нескольких РКИ

Методы оценки, результат	Длина волны, нм (режим работы лазера)	Мощность, мВт	Экспозиция, мин	Площадь светового пятна, энергия или ЭП	Количество зон воздействия и процедур	Литература
ВАШ, результат отсутствовал	830 (непрерывный)	30	0,5	0,03 см ²	1 зона, 3 еженедельные процедуры, 4 недели	<i>Basford J.R. et al., 1998 [33]</i>
ВАШ, индекс функции стопы. Минимальные результаты (первый контроль через 2 недели), эффект сохранялся до 6, через 12 мес. отсутствовал у всех	635 (непрерывный)	17	10	1,476 Дж/см ²	4 зон, 1 процедура	<i>Jastifer J.R. et al., 2014 [39]</i>
ВАШ и толщина плантарной фасции. Значительный эффект (снижение боли), подтверждённый объективным контролем	904 (импульсный)	4×60 (импульсная мощность 4×20 Вт, 5000 Гц)	157,5 с	1 и 3 см ²	–	<i>Kiritsi O. et al., 2010 [40]</i>
ВАШ, индекс функции стопы. В группе плацебо использовался СИД вместо лазера. Минимальные результаты	635 (непрерывный)	17	10	–	2 процедуры в неделю, 3 недели	<i>Macias D.M. et al., 2015 [41]</i>
ВАШ. Нет статистически значимых различий между ЛТ и инъекциями стероидов	904 (импульсный)	3000 Гц	30 с	–	10	<i>Yüzer S. et al., 2006 [46]</i>

Из незначительного числа зарубежных исследований всё-таки можно сделать важные выводы, например, можно вполне уверенно говорить о том, что непрерывное НИЛИ в красной (633 нм) [39, 41], тем более в ИК спектре (830 нм) [33], не может быть использовано для эффективной терапии больных плантарным фасциитом. Только импульсный режим НИЛИ красного или ИК спектров и только с адекватными параметрами методики, в частности, как совершенно справедливо отметили *J.M. Bjordal* с соавт. (2001) [34], необходимо корректировать энергетические характеристики в зависимости от длины волны лазерного света.

Даже с учётом того, что в РКИ с использованием непрерывного НИЛИ красного спектра продемонстрирован некоторый вполне достоверный положительный результат. Не этого надо ждать от лазерной терапии.

Рекомендуемый вариант лазерной терапии, зарекомендовавший себя на практике. Методика контактно-зеркальная, стабильная. Аппарат лазерный физиотерапевтический «Лазмик», импульсная ИК

лазерная излучающая головка ЛО-904-20 (длина волны 904 нм, режим работы импульсный, частота 80–150 Гц, мощность 10–15 Вт), стабильно, контактно через зеркальную насадку ЗН-35 или магнитную насадку ЗМ-50.

Как вариант, можно использовать матричную импульсную ИК лазерную излучающую головку МЛ-904-80 или матричную импульсную лазерную излучающую головку МЛ-635-40 красного спектра (длина волны 635 нм, мощность 40 Вт, длительность светового импульса 100-150 нс). Перспективы импульсного НИЛИ в видимом диапазоне весьма очевидны, несмотря на то, что практика его применения пока несопоставима с массовым распространением аппаратов, работающих в ИК-спектре.

Первые 3 процедуры проводятся ежедневно по 1-5-2 мин на зону проекции пяточной шпоры на подошвенную поверхность стопы, на место прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости (рис. 1, зона 3). С 4-й процедуры добавляется зона на внутренней или наружной поверхности пяточной области, необходимо болезненную зону при пальпации, но больной часто сам указывает на болезненность в этой (рис. 1, зона 1 или 2 – самые распространённые локализации).

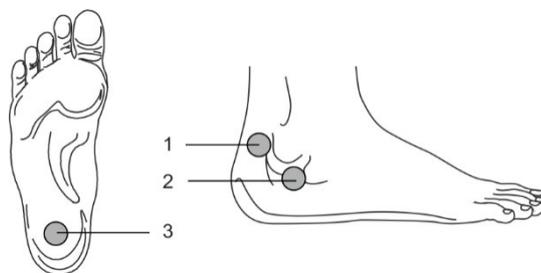


Рис. 1. Зоны лазерного терапевтического воздействия при подошвенном (плантарном) фасциите

На курс до 10 ежедневных процедур, хотя чаще всего достаточно 3-5. В резистентных случаях после перерыва в 2 недели лечение (лазерная терапия с теми же параметрами) повторяется (на курс 10 ежедневных процедур).

Белорусские коллеги совершенно логично рекомендуют к местному воздействию добавлять ВЛОК (длина волны 635 нм, 1 мВт, 20 мин, 5 ежедневных процедур) [23].

Перспективным представляется использовать лазерофорез, однако необходимо подобрать соответствующие заболеванию препараты. Например, использовать раствор гидрокортизона гемисукцината, ультрафоно- и электрофорез которого предлагается в одной из методик при лечении больных с пяточными шпорами [21], достаточно много информации на эту тему представлено в обзоре, близком по тематике (спортивная медицина и травма) [28]. С оптимальными параметрами лазерного воздействия при проведении лазерофореза можно ознакомиться также в работах [13, 15], показавших что НИЛИ наилучшим образом обеспечить чрескожное введение различных веществ [10].

Анализ литературы убедительно показывает, что такой простой и недорогой метод лечения, как лазерная терапия, может быть использован при лечении больных плантарным (подошвенным) фасциитом исключительно эффективно с минимальной вероятностью рецидива.

Литература

1. Амирханян А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 72 с.
2. Ахмерова К.Ш., Матюнина Ю.В., Фадеев А.В., Фролов В.А. Комплексное лечение планталгии, развившейся на фоне энтезопатии, при пяточной шпоре у спортсменов // Тезисы Всерос. научно-практ. междис. конф. с межд. участ. «Реабилитация и профилактика–2015». М., 2015. С. 36–38.
3. Блохин В.Н., Виноградова Т.П. Шпоры пяточных костей // Ортопедия и травматология. 1997. № 1. С. 96.
4. Брехов Е.И., Буйлин В.А., Москвин С.В. Теория и практика КВЧ-лазерной терапии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 160 с.
5. Иванченко Л.П., Коздоба А.С., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 132 с.
6. Касинец С.С. Новое в лечении пяточной шпоры // Боль. Суставы. Позвоночник. 2012. № 1 (5). С. 59–61.
7. Качковский М.А., Чернова Н.Е. Лазеротерапия в комплексном санаторно-курортном лечении при профессиональных и экологически обусловленных заболеваниях // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12, № 1 (7). С. 1834–1837.
8. Кочетков А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия больных церебральным инсультом. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. 51 с.

9. Кочетков А.В., Москвин С.В., Карнеев А.Н. Лазерная терапия в неврологии. М.–Тверь: Триада, 2012. 360 с.
10. 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.
11. Москвин С.В., Амирханян А.Н. Методы комбинированной и сочетанной лазерной терапии в стоматологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
12. Москвин С.В., Гейниц А.В., Кочетков А.В. Лазерно-вакуумный массаж ЛАЗМИК в медицине и косметологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. 160 с.
13. Москвин С.В., Гейниц А.В., Хазов М.Б., Федорищев И.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты и лазерные антицеллюлитные программы в косметологии (технология ЛАЗМИКÒ). М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. 96 с.
14. Москвин С.В., Горбани Н.А. Лазерно-вакуумный массаж. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. 72 с. (2-е издание).
15. Москвин С.В., Кончугова Т.В. Обоснование применения лазерофореза биологически активных веществ // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 5. С. 57–63.
16. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.: ООО «Издательство «ЭКМО», 2010. 479 с.
17. Москвин С.В., Пономаренко Г.Н. Лазерная терапия аппаратами серии «Матрикс» и «Лазмик». М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. 208 с.
18. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с.
19. Муфагед М.Л., Иванченко Л.П., Москвин С.В. Лазерная терапия в урологии. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 132 с.
20. Наседкин А.Н., Москвин С.В. Лазерная терапия в оториноларингологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 208 с.
21. Пат. 13319 ВУ. МПК А 61N 7/00, А 61N 1/30, А 61K 38/22. Способ лечения пяточной шпоры / Савко О.Н., Улащик В.С. № а20080943; заявлено 17.07.2008; опубл. 28.02.2010.
22. Пат. 2206285 RU. МПК А61В 17/56, А61В 18/20. Способ лечения пяточной шпоры хирургическим лазером / Стоянов А.В., Емельянов В.Г., Мазуркевич Е.А. [и др.]. № 2001111603/14; заявлено 26.04.2001; опубл. 20.06.2003. Бюл. № 17.
23. Пат. 7752 ВУ. МПК А 61N 5/067, 2/08. Способ лечения пяточных шпор / Новаковский А.Л., Лосицкий Е.А., Мостовникова Г.Р. [и др.]. № а20020929; заявлено 21.11.2002; опубл. 30.06.2004.
24. Пат. 9882 ВУ. МПК А 61N 7/00, А 61N 5/06. Способ лечения пяточной шпоры / Новаковский А.Л., Новаковская О.А., Лосицкий Е.А. [и др.]. № а20050256; заявлено 18.03.2005; опубл. 30.12.2006.
25. Притыко Д.А., Трухан А.Н., Гусев Л.Т. К вопросу о применении лазерной терапии в паллиативной медицинской помощи детям // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 4. С. 34–38.
26. Родин Ю.А., Ушаков А.А. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия в лечении «пяточной шпоры» с явлениями плантарного фасциита и энтезопатии в области надмыщелка плечевой кости // Материалы конференции «РеаСпоМед 2007». М., 2007. С. 247–248.
27. Фёдорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
28. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 96 с.
29. Харкпесс Л.Б., Фелдер-Джонсон К. Секреты голеностопного сустава и стопы. М.: БИНОМ, 2007. 320 с.
30. Цымбал А.Н. Морфобиомеханическая характеристика стоп и оценка эффективности экстракорпоральной ударно-волновой терапии при плантарном фасциите: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2013. 18 с.
31. Цымбал А.Н., Цымбал А.В. Комплексное лечение синдрома пяточной боли // Врач-аспирант. 2012. Т. 5, № 2. С. 256–261.
32. Шутов Ю.М., Шутова М.З., Кокшарова В.Н. Оптимизация лечения плантарных фасцитов и ахиллитов // Медицина и образование в Сибири. 2015. № 2. С. 25.
33. Basford J.R., Malanga G.A., Krause D.A., Harmsen W.S. A randomized controlled evaluation of low-intensity laser therapy: plantar fasciitis // Arch Phys Med Rehabil. 1998. № 79(3). P. 249–254.
34. Bjordal J.M., Coupe C., Ljunggren A.E. Low level laser therapy for tendinopathy. Evidence of a dose-response pattern // Physical Therapy Reviews. 2001. № 6 (2). P. 91–99.
35. Bjordal J.M., Lopes-Martins R.A., Joensen J. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow) // BMC Musculoskeletal Disorders. 2008. № 9. P. 75.
36. Buchbinder R., Green S.E., Youd J.M. Systematic review of the efficacy and safety of shock wave therapy for lateral elbow pain // J Rheumatol. 2006. № 33 (7). P. 1351–1363.

37. Dion S., Wong J.J., Cote P. Are passive physical modalities effective for the management of common soft tissue injuries of the elbow? A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) collaboration // *Clin J Pain*. 2017. №33 (1). P. 71–86.
38. Huang H.H., Qureshi A.A., Biundo J.J. Jr. Sports and other soft tissue injuries, tendinitis, bursitis, and occupation-related syndromes // *Curr Opin Rheumatol*. 2000. № 12 (2). P. 150–154.
39. Jastifer J.R., Catena F., Doty J.F. Low-level laser therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective study // *Foot Ankle Int*. 2014. № 35 (6). P. 566–571.
40. Kiritsi O., Tsitas K., Malliaropoulos N., Mikroulis G. Ultrasonographic evaluation of plantar fasciitis after low-level laser therapy: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Lasers in Medical Science*. 2010. № 25 (2). P. 275–281.
41. Macias D.M., Coughlin M.J., Zang K. Low-level laser therapy at 635 nm for treatment of chronic plantar fasciitis: a placebo-controlled, randomized study // *J Foot Ankle Surg*. 2015. № 54 (5). P. 768–772.
42. Shockwave therapy for pain associated with upper extremity orthopedic disorders: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016. 35 p.
43. Smith W.K., Noriega J.A., Smith W.K. Jr. Resection of a plantar calcaneal spur using the holmium: yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser // *J Am Podiatr Med Assoc*. 2001. № 91(3). P. 142–146.
44. Stuber K., Kristmanson K. Conservative therapy for plantar fasciitis: a narrative review of randomized controlled trials // *J Can Chiropr Assoc*. 2006, №50 (2). P. 118–133.
45. Yu H., Randhawa K., Côté P. The effectiveness of physical agents for lower-limb soft tissue injuries: A systematic review // *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016. № 46 (7). P. 523–554. DOI: 10.2519/jospt.2016.6521.
46. Yüzer S., Sever A., Gürçay E. Comparison of the effectiveness of laser therapy and steroid injection in epin calcanei // *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006. № 52 (2). P. 68–71.

References

1. Amirkhanyan AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v stomatologii [Laser therapy in stomatology]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2008. Russian.
2. Akhmerova KS, Matyunina YV, Fadeev AV, Frolov VA. Kompleksnoe lechenie plan-talgii, razvivsheysya na fone entezopatii, pri pyatochnoy shpore u sportsmenov [Complex treatment of plan-talgia, developed against the background of enthesopathy, with a calcaneal spur in athletes]. Tezisy Vseros. nauchno-prakt. mezhd. konf. s mezhd. uchast. «Reabilitatsiya i profilaktika–2015». Moscow; 2015. Russian.
3. Blokhin VN, Vinogradova TP. Shpory pyatochnykh kostey [Spurs of the heel bones]. Ortopediya i travmatologiya. 1997;1:96. Russian.
4. Brekhov EI, Buylin VA, Moskvina SV. Teoriya i praktika KVCh-lazernoy terapii [Theory and practice of KVCh-laser therapy]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
5. Ivanchenko LP, Kozdoba AS, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii. [Laser therapy in urology] Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
6. Kasinets SS. Novoe v lechenii pyatochnoy shpory [New in the treatment of calcaneal spurs]. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2012;1 (5):59-61. Russian.
7. Kachkovskiy MA, Chernova NE. Lazeroterapiya v kompleksnom sanatorno-kurortnom lechenii pri professional'nykh i ekologicheskii obuslovlennykh zabolevaniyakh [Laser therapy in complex sanatorium-and-spa treatment in occupational and environmentally determined diseases]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2010;12(7):1834-7. Russian.
8. Kochetkov AV, Moskvina SV. Lazernaya terapiya bol'nykh tserebral'nym insultom [Laser therapy of patients with cerebral stroke]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004. Russian.
9. Kochetkov AV, Moskvina SV, Karneev AN. Lazernaya terapiya v nevrologii [Laser therapy in neurology]. Moscow –Tver': Tria-da; 2012. Russian.
10. Minenkov AA. Nizkoenergeticheskoe lazernoe izluchenie krasnogo, infrakrasnogo dia-pazona i ego ispol'zovanie v sochetannykh metodakh fizioterapii [Low-energy laser radiation of the red, infrared diapason and its use in combined methods of physiotherapy] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1989. Russian.
11. Moskvina SV, Amirkhanyan AN. Metody kombinirovannoy i sochetannoy lazernoy terapii v stomatologii [Combined and combined laser therapy in dentistry]. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. Russian.
12. Moskvina SV, Geynits AV, Kochetkov AV. Lazerno-vakuumnyy massazh LAZMIK v meditsine i kosmetologii [Laser-vacuum massage LAZMIK in medicine and cosmetology]. Moscow–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2014. Russian.
13. Moskvina SV, Geynits AV, Khazov MB, Fedorishchev IA. Lazeroforez gialuronovoy ki-slotty i lazernye antitsellyulitnye programmy v kosmetologii (tekhnologiya LAZMIKÓ) [Laser phoresis of hyaluronic acid slabs and laser anti-cellulite programs in cosmetology]. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2010. Russian.

14. Moskvina SV, Gorbani NA. Lazerno-vakuumnyy massazh [Laser-vacuum massage]. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2010. Russian.
15. Moskvina SV, Konchugova TV. Obosnovanie primeneniya lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv [Justification of the use of laserforore biologically active substances]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2012;5:57-63. Russian.
16. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AY, Khan MA. Lazernaya terapiya v pediatrii [Laser therapy in pediatrics]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «EKSMO»; 2010. Russian.
17. Moskvina SV, Ponomarenko GN. Lazernaya terapiya apparatami serii «Matriks» i «Lazmik». [Laser therapy with devices of the Matrix and Lazmik series.] Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2015. Russian.
18. Moskvina SV, Khadartsev AA. KVCh-lazernaya terapiya [Kvch-laser therapy]. Moscow –Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
19. Mufaged ML, Ivanchenko LP, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v urologii [Laser therapy in urology]. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2007. Russian.
20. Nasedkin AN, Moskvina SV. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii [Laser therapy in otorhinolaryngology]. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2011. 208 s. Russian.
21. Pat. Russian Federation 13319 BY. MPK A 61N 7/00, A 61N 1/30, A 61K 38/22. Sposob lecheniya pyatochnoy shpory [Method of treatment of heel spur]. Savko ON, Ulashchik VS. № a20080943; zayavleno 17.07.2008; opubl. 28.02.2010. Russian.
22. Pat. Russian Federation 2206285 RU. MPK A61B 17/56, A61B 18/20. Sposob lecheniya pyatochnoy shpory khirurgicheskim lazerom [Method of treatment of calcaneal spur with surgical laser]. Stoyanov AV, Emel'yanov VG, Mazurkevich EA, et al. № 2001111603/14; zayavleno 26.04.2001; opubl. 20.06.2003. Byul. № 17. Russian.
23. Pat. Russian Federation 7752 BY. MPK A 61N 5/067, 2/08. Sposob lecheniya pyatochnykh shpor [Method of treatment of calcaneal spurs]. Novakovskiy AL, Lositskiy EA, Mostovnikova GR et al. № a20020929; zayavleno 21.11.2002; opubl. 30.06.2004. Russian.
24. Pat. Russian Federation 9882 BY. MPK A 61N 7/00, A 61N 5/06. Sposob lecheniya pyatochnoy shpory [Method of treatment of calcaneal spurs]. Novakovskiy AL, Novakovskaya OA, Lositskiy EA et al. № a20050256; zayavleno 18.03.2005; opubl. 30.12.2006. Russian.
25. Prityko DA, Trukhan AN, Gusev LT. K voprosu o primeneniі lazernoy terapii v palliativnoy meditsinskoй pomoshchi detyam [To the question of the use of laser therapy in palliative care for children]. Vestnik Roszdravnadzora. 2013;4:34-8. Russian.
26. Rodin YA, Ushakov AA. Ekstrakorporal'naya udarno-volnovaya terapiya v lechenii «pyatochnoy shpory» s yavleniyami plantarnogofastsii i entezopatii v oblasti nadmyshchelka plechevoy kosti [Shock-wave therapy in the treatment of the "calcaneal spur" with the phenomena of plantar fascia and enthesopathy in the region of the epicondyle of the humerus]. Materialy konferentsii «ReaSpoMed 2007». Moscow; 2007. Russian.
27. Fedorova TA, Moskvina SV, Apolikhina IA. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii [Laser therapy in obstetrics and gynecology]. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
28. Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvina SV. Fitolazeroforez [Fitolazeroforez]. Moscow –Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
29. Kharkpess LB, Felder-Dzhonson K. Sekrety golenostopnogo sustava i stopy [Secrets of the ankle and foot]. Moscow: BINOM; 2007. Russian.
30. Tsymbal AN. Morfobiomekhanicheskaya kharakteristika stop i otsenka effektivnosti ekstrakorporal'noy udarno-volnovoy terapii pri plantarnofastsii [Characteristics of the feet and evaluation of the effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in plantar fascies] [dissertation]. Moscow (Moscow region), 2013. Russian.
31. Tsymbal AN, Tsymbal AV. Kompleksnoe lechenie sindroma pyatochnoy boli [Complex treatment of heel pain syndrome]. Vrach-aspirant. 2012;5(2):256-61. Russian.
32. Shutov YM, Shutova MZ, Koksharova VN. Optimizatsiya lecheniya plantarnykhfastsitov i akhillitov [Optimization of treatment of plantar fasciitis and achillites]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;2:25. Russian.
33. Basford JR, Malanga GA, Krause DA, Harmsen WS. A randomized controlled evaluation of low-intensity laser therapy: plantar fasciitis. Arch Phys Med Rehabil. 1998;79(3):249-54.
34. Bjordal JM, Couppe C, Ljunggren AE. Low level laser therapy for tendinopathy. Evidenceof a dose-responsepattern. PhysicalTherapyReviews. 2001;6 (2):91-9.
35. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). BMC MusculoskeletalDisord. 2008;9:75.
36. Buchbinder R, Green SE, Youd JM. Systematic review of the efficacy and safety of shock wave therapy for lateral elbow pain. J Rheumatol. 2006;33 (7):1351-63.

37. Dion S, Wong JJ, Cote P. Are passive physical modalities effective for the management of common soft tissue injuries of the elbow? A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) collaboration. *Clin J Pain*. 2017;33 (1):71-86.
38. Huang HH, Qureshi AA, Biundo JJ. Jr. Sports and other soft tissue injuries, tendinitis, bursitis, and occupation-related syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12 (2):150-4.
39. Jastifer JR, Catena F, Doty JF. Low-level laser therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective study. *Foot Ankle Int*. 2014;35 (6):566-71.
40. Kiritsi O, Tsitas K, Malliaropoulos N, Mikroulis G. Ultrasonographic evaluation of plantar fasciitis after low-level laser therapy: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lasers in Medical Science*. 2010;25 (2):275-81.
41. Macias DM, Coughlin MJ, Zang K. Low-level laser therapy at 635 nm for treatment of chronic plantar fasciitis: a placebo-controlled, randomized study. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54 (5):768-72.
42. Shockwave therapy for pain associated with upper extremity orthopedic disorders: a review of the clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016.
43. Smith WK, Noriega JA, Smith WK. Jr. Resection of a plantar calcaneal spur using the holmium: yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) laser. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2001;91(3):142-6.
44. Stuber K, Kristmanson K. Conservative therapy for plantar fasciitis: a narrative review of randomized controlled trials. *J Can Chiropr Assoc*. 2006;50 (2):118-33.
45. Yu H., Randhawa K, Côté P. The effectiveness of physical agents for lower-limb soft tissue injuries: A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016;46 (7):523-54. DOI: 10.2519/jospt.2016.6521.
46. Yüzer S, Sever A, Gürçay E. Comparison of the effectiveness of laser therapy and steroid injection in epin calcanei. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006;52 (2):68-71.

Библиографическая ссылка:

Москвин С.В., Мазуркевич Е.А. Лазерная терапия больных подошвенным (плантарным) фасциитом (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 8-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/8-1.pdf> (дата обращения: 07.07.2017). DOI: 10.12737/article_596c5d6e81b103.69107662.

**ТЕХНОЛОГИЯ ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВОГО СИНТЕЗА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ
НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
(обзор литературы)**

Д.Н. КИНШТ*, П.Г. МАДОНОВ*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**, К.Ю. КИТАНИНА***, В.В. УДУТ****

*ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Красный пр., 52, г. Новосибирск, 630091, Россия, e-mail: kinsht@scpb.ru

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

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

****ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,
пр. Ленина, 3, г. Томск, 634028, Россия

Аннотация. В обзоре представлены современные сведения о применении интерферонов в терапии заболеваний пищеварительной системы, фармакологических свойствах иммобилизованных на инертных носителях биологически активных веществ, технологии электронно-лучевого синтеза, а также фармакологических свойствах белков, иммобилизованных с помощью электронно-лучевой технологии.

В настоящее время представляется перспективным применение в практической медицине пегилированных белковых молекул, обладающих биологической активностью. У иммобилизованных на полимерных носителях препаратов изменяются не только фармакокинетические параметры, конъюгация молекул с полиэтиленоксидом может также изменять фармакодинамические свойства полученных веществ. Химическая иммобилизация белковых веществ в части случаев с успехом может быть заменена технологией электронно-лучевой иммобилизации, значительно снижающей себестоимость лекарственных препаратов. В обзоре представлены различия фармакологических свойств иммобилизованных биологически активных веществ белковой природы от свойств исходных белков. Решение задачи, связанной с биодоступностью белковых препаратов при пероральном применении, успешно может быть осуществлено с помощью использования технологии электронно-лучевого синтеза. Применение этой технологии для создания препаратов на основе интерферона может обеспечить адресную доставку молекул интерферона в органы пищеварительной системы при пероральном приеме.

Ключевые слова: интерферон, интерферон $\alpha 2$ -b, интерферон λ , иммобилизация, энтеровирусная инфекция, гепатит С.

**TECHNOLOGY OF ELECTRON-BEAM SYNTHESIS AS A PERSPECTIVE DIRECTION
IN DEVELOPMENT OF IMMOBILIZED INTERFERONS FOR ORAL USE
(literature report)**

D.N. KINSHT*, P.G. MADONOV*, A.G. LASTOVECKIY**, K.YU. KITANINA***, V.V. UDUT****

*Novosibirsk State Medical University, Krasny av., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

**Central Research Institute to Organizations and Informatization of the Public Health,
Dobrolyubov str., 11, Moscow, 127254, Russia

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

****Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
Lenin av., 3, Tomsk, 634028, Russia

Abstract. The review presents modern information on the use of interferons in the therapy of diseases of the digestive system, the pharmacological properties of biologically active substances immobilized on inert carriers, the technology of electron-beam synthesis, as well as the pharmacological properties of proteins immobilized by electron beam technology.

At present, it seems promising to use pegylated biological active protein molecules in practical medicine. Immobilized on polymeric carriers drugs change not only the pharmacokinetic parameters, since the conjugation of molecules with polyethylene oxide can also change the pharmacodynamic properties of the obtained substances. In some cases, the chemical immobilization of protein substances can be successfully replaced by the technology of electron beam immobilization, which significantly reduces the cost of medicines. The review presents the differences in the pharmacological properties of immobilized biologically active substances of the

protein nature from the properties of the original proteins. Using the technology of electron-beam synthesis can help in solving the problem associated with the bioavailability of protein preparations under oral use. The use of this technology to create drugs based on interferon can provide targeted delivery of interferon molecules to the digestive system organs under oral administration.

Key words: interferon, interferon α 2-b, interferon λ , immobilization, enterovirus infection, hepatitis C.

Применение интерферонов в терапии заболеваний пищеварительного тракта. На данный момент в практической медицине представлены два поколения лекарственных препаратов на основе *интерферона* (ИФН) α . Препараты первого поколения имеют природное происхождение, производятся в виде смеси субтипов ИФН α , например, Веллферон (*Wellferon, Glaxo-Wellcome*, Великобритания). Здесь источником цитокина являются линии лимфобластоидных клеток, продуцирующих белок в больших количествах. Основным компонент получаемой субстанции – ИФН α -2. Лейкоцитарный ИФН производят из массы лейкоцитов донорской крови после инфицирования вирусом Сендаи. Здесь основные компоненты – ИФН α -1, ИФН α -2, ИФН α -4 и ИФН ω , составляющие 95 % смеси. Это препараты «Локферон», «*Interferon Alfa n active*» (*Bionative*, Швеция), «Алферон» (США) и др. Нет нужды уточнять, что возможности масштабного производства данных препаратов ограничены.

Большая группа лекарственных препаратов – это препараты второго поколения – разработана на основе рекомбинантного ИФН α . Он отличается от нативного отсутствием гликозильной группы в молекуле. Кроме того, допускаются различные замены в первичной последовательности ИФН α , не меняющие его биологической активности, но в тоже время увеличивающие стабильность белка либо облегчающие технологию его получения. Использование генно-инженерных технологий – это ключ к дешевому способу получения высокоочищенного белка, причем определенного субтипа, в количествах, способных удовлетворить все возрастающие потребности медицины и с заданными потребительскими свойствами. На основе рекомбинантного ИФН α -2b созданы лекарственные препараты Интрон-А, Пегинтрон, Реальдирон, отечественные препараты Виферон, Альтевир (Фармапарк), Интераль и Лайфферон (Вектор-Медика), Лаферобион (Биофарма), Интерфераль и др.

В настоящее время ИФН применяют, в основном, в терапии вирусных гепатитов. Комбинированная терапия пегилированными ИФН α -2 (α -2a – «Пегасис», α -2b – «Пегинтрон») в сочетании с рибавирином в настоящее время является стандартом лечения хронического вирусного гепатита С [58], в том числе и у пациентов с ВИЧ-инфекцией [56]. В то же время более чем в 15 % случаев проведения терапии приходится отказываться от проведения такой терапии у пациентов в связи с большим количеством осложнений, затрагивающих различные органы и системы [68].

Имеются сведения о возможности использования в качестве нового перспективного подхода к терапии целого ряда опухолей ИФН λ , причем, как и в случае с гепатитом С, терапия ИФН λ может оказаться менее токсичной, поскольку не все клетки организма реагируют на выработку этого цитокина, а его цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам ограничена [67, 69].

Интерес представляют сведения об эффективности ИФН в терапии заболеваний, вызванных энтеровирусной инфекцией. Противовирусный эффект ИФН α при энтеровирусной инфекции был неоднократно показан в разных исследованиях [40, 59].

На модели восприимчивых к вирусу полиомиелита мышей применение ИФН ограничивало распространение вируса в организме [48]. В опытах на трансгенных мышках показано, что отсутствие рецепторов ИФН и запуск синтеза ИФН определяет чувствительность грызунов к энтеровирусной инфекции [57]. Мышиные ИФН α и β вводили инфицированным Коксаки В3 грызунам в дозах от 2,5 до 10 млн МЕ. Введение ИФН предупреждало потерю веса, снижало уровень вирусной нагрузки, выраженность сердечной недостаточности, повреждение миокардиоцитов, уменьшало степень воспалительной инфильтрации, предупреждало внутрижелудочковый тромбоз, а также снижало общую летальность [74].

Matsumori A. считает применение интерферонов основным направлением терапии энтеровирусной инфекции [51]. В обзоре, охватывающем подходы к терапии миокардитов, вызванных вирусом Коксаки, за последние 25 лет, показана значимая роль интерферонов.

Особенно важным признано то обстоятельство, что ИФН применяются при энтеровирусной инфекции не только как противовирусные, но и как иммуномодулирующие агенты [35].

Для клинической практики представляет интерес исследование возможности перорального применения интерферонов. Ещё в 1990 г. описаны случаи успешного местного применения ИФН α -2a у двух пациентов с афтозным стоматитом. Давность заболевания у этих пациентов была более лет, применяемая доза – 1200 МЕ [42]. В 1998 г. показана эффективность и безопасность низких доз ИФН α у детей с коревой инфекцией [49]. В 1999 г. показана эффективность малых доз ИФН α при пероральном применении. Эффективность малых доз при пероральном применении (10^2 - 10^3 МЕ), в сравнении с дозировками, применяемыми парентерально (более 10^6 МЕ) объясняется близостью к естественному пути синтеза ИФН, подобному синтезу в слизистых оболочках при заражении респираторными инфекциями [31]. Такой подход не потерял актуальность и в настоящее время [80]. Несмотря на одобрение использования ИФН па-

рентерально в больших дозах, его введение вызывает ряд побочных реакций. Введение ИФН через слизистую оболочку полости рта не вызывает побочных эффектов и обеспечивает простоту введения.

Энтеральное применение ИФН затруднено тем, что ИФН, как и другие вещества белковой природы, разрушаются в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ). Чтоб избежать этого, ведутся исследования, связанные с возможностью синтеза ИФН α -2b с помощью введённых в ЖКТ *Bifidobacterium longum*. Показано, что такой подход обеспечивает повышение уровня ИФН α -2b в крови и защиту лабораторных животных от развития миокардита, вызываемого энтеровирусом Коксаки В3 [80]. Другим современным направлением исследований является разработка систем доставки интерферонов в органы пищеварительной системы, обеспечивающих повышение стабильности и биодоступности лекарственных препаратов. В литературе представлены варианты для доставки ИФН в органы пищеварительной системы: так называемый наногель, представляющий собой сетку из химически сшитых полимеров, набухающий в растворах [46], ИФН, включённый в липосомы. Однако в настоящий момент на фармацевтическом рынке не представлено той лекарственной формы энтерально вводимого ИФН, который бы показал свою значимую эффективность.

Фармакологические свойства иммобилизованных биологически активных веществ. Одной из серьёзных задач современной фармакологии является повышение эффективности лекарственных веществ с известными механизмами действия.

Одним из наиболее перспективных методов достижения данного результата является модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями (зачастую играющими роль транспортных частиц). При этом возможность манипуляции отдельными молекулами, в том числе с помощью нанотехнологий, способна приводить к уменьшению дозы лекарства и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров [70]. Вместе с тем применение транспортных систем зачастую делает возможным использование альтернативных путей введения даже белковых препаратов в организм, в том числе интраназально и перорально [21].

Конъюгированные с *полиэтиленгликолем* (ПЭГ) лекарственные препараты обладают низкой токсичностью, практически биоинертны, однако при их применении возможно развитие псевдоаллергических реакций, не связанных с выработкой антигенспецифичных *IgE*. При этом замедление скорости инфузии препарата при его внутривенном введении или премедикация антигистаминными либо стероидными средствами позволяет предотвратить появление данного осложнения [39].

В настоящее время активно изучаются фармакологические свойства пегилированных цитокинов. Результаты этого изучения представлены в научной литературе. В частности, с помощью описанной технологии разработан лекарственный препарат (дарбепоедин-альфа) на основе эритропоэтина, линейно-рестриктированного фактора роста, контролирующего продукцию эритроцитов. Дарбепоедин-альфа («Анапрекс») обладает большим периодом полувыведения по сравнению со стандартными препаратами ЭПО, благодаря чему он может назначаться однократно в одну – две недели [30]. Показан его выраженный эффект при монотерапии миелодиспластического синдрома [61], а комбинация препарата с пегфилграстимом позволяет проводить химиотерапию без трансфузии лейкоцитарного концентрата [44].

Активно ведется разработка препарата, модифицированного ПЭГ – гранулоцитарно-макрофагального *колониестимулирующего фактора* (КСФ), фармакокинетические исследования которого показали значительное увеличение времени полувыведения действующего вещества по сравнению со стандартным лекарственным препаратом [50].

Проводятся исследования влияния модифицированного ПЭГ рекомбинантного человеческого фактора роста и развития мегакариоцитов (*PEG-rHuMGDF*) на мобилизацию гемопоэтических клеток в периферическую кровь. В ходе экспериментов было выявлено, что десяти дневное назначение препарата приводит к более существенной стимуляции выхода в кровь коммитированных прогениторных клеток (КОЕс-8), чем при использовании *рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (рГГ-КСФ). Вместе с тем его способность к «рекрутированию» стволовых клеток по сравнению с Г-КСФ менее выражена в отношении незрелых прогениторных элементов (преКОЕс), а их комбинация оказывает синергичный эффект [41].

Пегфилграстим («*Neulasta*», *Amgen, USA*) – один из наиболее хорошо изученных лекарственных препаратов, полученных путем пегилирования. Данный препарат представляет собой вещество, образованное в результате присоединения молекулы ПЭГ 20 кДа к рГГ-КСФ. При этом *Kinstler* и соавт. [47] показали, что взаимодействие ПЭГ с N-терминальным метиониновым остатком цитокина приводит к синтезу соединения с более высокой активностью (68% активности рГГ-КСФ), чем при формировании химической связи с Лиз41 Г-КСФ (21% активности рГГ-КСФ). Авторы отмечают, что снижение специфической активности препарата в последнем случае обусловлено участием данного участка цитокина в реакции взаимодействия с рецептором. Тем не менее, возможность выбора участка пегилирования может иметь важное значение в синтезе соединений со стабильной биологической активностью и гомогенностью препарата [62]. В целом, конъюгирование Г-КСФ с ПЭГ за счет образования ковалентных связей,

обеспечивает существенное изменение биофизических свойств белка: увеличение физической стабильности, растворимости, снижение чувствительности к протеолитическим ферментам и уменьшению иммуногенности (ПЭГ «закрывает» антигенные эпитопы белка) [62]. Вместе с тем сравнительное исследование конъюгированного Г-КСФ с ПЭГ 5 и 20 кДа показало, что использование ПЭГ 5кДа в меньшей степени повышает стабильность Г-КСФ, чем при применении ПЭГ 20 кДа. В тоже время, в обоих случаях имеет место сохранение фармакологической активности соединений при инкубации в физиологических условиях, чего не наблюдается у стандартного препарата Г-КСФ. Развитие данного феномена авторы связывают со стерической помехой ПЭГ в белок-белковой ассоциации, а также с защитой гидрофобных участков протеина [63]. Почки не принимают участие в элиминации ПЭГ-Г-КСФ, что подтверждено исследованиями путей выведения препарата. В связи с этим не требует корректировки дозы препарата при соответствующей патологии [77]. Согласно фармакокинетической модели, пегфилграстим имеет нелинейную кинетику: клиренс препарата уменьшается при увеличении дозы [66]. Вероятно, данный феномен связан с насыщенностью рецепторов Г-КСФ на нейтрофилах, таким образом, снижается рецептор-опосредованный клиренс цитокина [45].

Ещё одним перспективным направлением в фармакологии является создание препарата Г-КСФ в виде пегилированных липосом. Так, ПЭГ встраивается в липидный бислой липосомы, затем специфически присоединяется молекула Г-КСФ. Показано, что время полувыведения такого соединения практически в 2 раза выше как при подкожном, так и внутривенном введении по сравнению со стандартным препаратом Г-КСФ. Данный эффект авторы объясняют длительной циркуляцией пегилированных липосом, которые невидимы для клеток ретикулоэндотелиальной системы, а также медленной диссоциацией Г-КСФ от липосомы. Кроме того, выявлена высокая активность конъюгата в отношении стволовых клеток – мобилизующий эффект в 2,5 раза выше, чем у препарата Г-КСФ [78].

Активно изучаются препараты пегилированных ИФН α -2a и α -2b [23]. Первый пегилированный ИФН, выведенный на рынок, был получен путем конъюгирования ИФН α -2b с сукцинимидилкарбонат-ПЭГом, с массой в 12 кДа. Реакция проводилась в буферном растворе фосфата натрия при pH 6,5, в результате чего получили смесь моно-пегилированных изомеров, ди-пегилированных изомеров и непрореагировавших белков. Моно-пегилированную фракцию отделили и изучили с помощью катионообменной хроматографии. Было установлено, что примерно 47 % всех моно-пегилированных групп были конъюгатами на уровне гистидина-34 [76]. Общая остаточная активность *in vitro* моно-пегилированной ПЭГ-Интроной смеси составляет 28% от природного ИФН. Относительно высокая остаточная активность этого интерферонового препарата связана со способностью выделять свободный и полностью активный ИФН путем медленного разрыва ПЭГ цепей, связанных с гистидином 34 [73]. По мнению других авторов, до сих пор существуют сомнения в отношении роли этого гидролиза *in vivo* [60]. С целью предотвращения де-пегилирования от His-34, препарат изготовили в виде сублимированного порошка (*Peginterferon alfa-2b Product Information. Kenilworth, NJ, USA: Schering Corporation*). ПЭГ-Интрон обладает периодом жизни в сыворотке крови почти в 6 раз больше, чем у *INF* α -2b, позволяя, таким образом, реже применять препарат и сохранять эффективность, сравнимую с неизмененным ИФН [34]. Конъюгат вышел на рынок в 2000 году.

Пегасис получен с помощью оригинального подхода к пегилированию интерферонов. ИФН α -2a сшит с разветвленным ПЭГом, массой в 40 кДа, получив полимер с несколькими преимуществами в сравнении с обычными линейными формами. Разветвленный сукцинимидил-ПЭГ конъюгировали с белком с помощью полимерного избытка в 50 ммоль буфера борнокислого натрия, при $pH=9$ [28]. На выходе такой реакции образуется смесь, состоящую из 45-50 % моно-пегилированных изомеров, 5-10 % полипегилированных изомеров и 40-50% немодифицированного ИФН. Очищенную моно-пегилированную фракцию изучали с помощью высокоэффективной катионообменной хроматографии, пептидного картирования, секвенирования белков и масс-спектропии для определения основных позиционных изомеров. В большинстве изомеров (94%) ПЭГ был связан с *Lys*-31, *Lys*-121, *Lys*-131 или *Lys*-134 [54]. *In vitro* тестирование на активность очищенных моно-пегилированных изомеров вызвало обеспокоенность, поскольку противовирусная активность сократилась до 7% от показателя ИФН α -2b. Напротив, *in vivo* активность была выше, чем у нативного белка. Подобное поведение наглядно демонстрирует наиболее частую ошибку, которую могут совершать исследователи, не знакомые с данным методом. Эффективность пегилированного белка нельзя адекватно оценить только *in vitro* экспериментом [71]. По сути, в данном случае, один из важнейших положительных эффектов: продление времени полужизни *in vivo*, не может играть роли в общей оценке. Положительное воздействие Пегасиса связано с увеличением времени удержания в крови конъюгированной формы, продленной более чем в 20 раз [60]. Пегасис выведен на рынок как лекарственный препарат для лечения вируса гепатита C (*HCV*) [65].

Фармакокинетика используемых в настоящее время пегилированных интерферонов существенно различается в зависимости от длины присоединённой молекулы ПЭГ, её разветвлённости, а также от характера связи между ПЭГ и белковой молекулой. Так, например, сравнивались фармакокинетические параметры и фармакодинамика ПЭГ-ИФН α -2b, ковалентно связанного с линейной молекулой ПЭГ,

имеющего молекулярную массу 12 кДа, уретановой связью, быстро гидролизующейся после инъекционного введения, и ПЭГ-ИФН α -2a, ковалентно связанного с разветвленной молекулой ПЭГ 40 кДа. Показано, что первая молекула имеет более короткий период полураспада в сыворотке крови в сравнении со второй, и значительная часть пациентов, получавших пегИФН α -2b может иметь концентрации ИФН сыворотки крови ниже предела обнаружения. В зависимости от фармакокинетических параметров изменяются и режимы дозирования пегилированных интерферонов. Тем не менее, фармакодинамические параметры этих двух препаратов оказываются похожи [29].

Пегилирование ИФН позволило увеличить период его полувыведения и привело к меньшим колебаниям его концентрации в крови [73]. Вместе с тем, фармакокинетика пегИФН практически не зависит от самой белковой молекулы. Сравнивалась фармакокинетика у 16 мужчин-добровольцев, которым осуществлялось введение ИФН α -2b или ИФН α -2a, иммобилизованных на ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа. Установлено, что фармакокинетические параметры этих молекул оказались схожими [37].

Первое клиническое исследование ИФН λ , связанное с применением в терапии рецидивирующего хронического гепатита С препарата PEG-ИФН λ -1, проведено в 2007 году. Предварительно было показано, что фармакологически активные дозы PEG-rIL-29 не вызывают некоторых видов токсичности, наблюдаемой при использовании ИФН α , включая миелосупрессию и повышенную выработку цитокинов. По всей вероятности, это связано с низким уровнем экспрессии рецептора IL-29 [36].

К настоящему времени до клинических испытаний и практического применения доведен только один препарат – пегилированный ИФН λ -1a (PEG-IFN- λ -1a, BMS-914143) компании «Бристол-Майерс Сквибб Компани», США, для лечения больных хроническим гепатитом С.

В России, в соответствии с Реестром выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов настоящее время завершено 5 и прекращено 2 клинических исследования пегилированного ИФН λ -1a (BMS-914143), разработанного фармацевтической компанией Zymogenetics (США). В мире завершены десять клинических исследований, официальные результаты исследований пока не опубликованы, доступная информация ограничена немногочисленными научными публикациями и сообщениями на научных конференциях [33, 36, 55, 64, 72, 79].

Следует отметить, что в данном разделе представлены фармакологические свойства пегилированных молекул, полученных с помощью химического синтеза. Далее в обзоре представлены особенности фармакологических свойств белковых молекул, иммобилизованных с помощью с помощью электронно-лучевой технологии.

Общие принципы технологии электронно-лучевого синтеза. В настоящее время пристальное внимание уделяется развитию нанотехнологий. Под данным видом технологий наиболее часто понимают процесс манипуляции атомами и молекулами веществ с созданием новых конструкций размером до 100-200 нм, не существующих в природе, и обладающих в значительной степени заданными, в том числе новыми уникальными свойствами.

Среди активно развивающихся направлений наноиндустрии являются нанобиология, нанобиотехнология и наномедицина. Один из важнейших аспектов наномедицины и нанобиотехнологии – использование специфических молекулярных носителей, способных доставлять лекарственные препараты к органам-мишеням для обеспечения эффективной терапии [32]. Наноконструкции бывают двух типов: содержащие в своем составе неорганические компоненты и полученные с использованием только органических соединений. В зависимости от способа конструирования, носители на основе органических компонентов могут быть представлены *наносферой* или *нанокансулой*. *Нанокансула* – это везикулярная система, в которой лекарственное средство находится в центре, окруженное полимерной мембраной, в то время как, наносферы являются матричной системой с дисперсионным распределением лекарства [2]. Нанотранспортные системы должны обладать такими свойствами, как низкая токсичность, способность к биodeградации, пролонгированное время циркуляции в крови и минимальное влияние на транспортируемое вещество [21]. В качестве нанопереносчиков используют липосомы, эмульсии, полимеры, керамические, металлические, углеродные наноматериалы [52, 75].

В то же время, решение задачи, связанной с биодоступностью белковых препаратов при пероральном применении, с большим успехом может быть осуществлено с помощью использования технологии электронно-лучевого синтеза. В качестве фактора, оказывающего воздействие на молекулы веществ в данном варианте, выступает энергия ионизирующего излучения. Такой синтез осуществляется с помощью применения направленного потока ускоренных электронов с использованием широкого диапазона энергии электронов (1-5 МэВ) и доз от 0,5 до 6 Мрад, а также γ -излучения и иммобилизации биологически активных веществ на низкомолекулярных водорастворимых носителях. Данная технология была разработана при совместном участии Института Ядерной физики СО РАН, Института цитологии и генетики СО РАН и Сибирского центра фармакологии и биотехнологии (г. Новосибирск) [2].

При этом было показано, что воздействие ионизирующего излучения данных параметров приводит к активации в молекуле полимера реакционных групп (пероксидные, карбонильные, карбоксильные) и различные свободно радикальные центры [20]. Их взаимодействию с атомами азота E-аминогруппы ли-

зина или имидазольной группы гистидина в белковых молекулах приводит к образованию ковалентных связей, стойких к гидролизу трипсина и других протеиназ. При этом, варьируя дозой облучения можно получать конъюгаты, имеющие различную массу и стереохимическую структуру. Длительность процесса получения конъюгатов с разнообразным дизайном лекарственных препаратов составляет 2-10 мин. Процесс синтеза конъюгатов может быть одно- или двух стадийным. В случае если белковая, полисахаридная или олигонуклеотидная структура остается стабильной в условиях облучения процесс образования конъюгатов можно проводить при облучении смеси полимерного носителя и лекарственного вещества. Если же при облучении лекарственное средство теряет свои фармакологические свойства, разработан двух ступенчатый подход: облучение только полимерного носителя с последующим смешиванием его с активной формой лекарственного соединения. Применение этой уникальной технологии позволяет создавать устойчивые водорастворимые конъюгаты полимеров и белковых фармакологических препаратов размерами 20-100 нм, обладающие значительной биодоступностью при энтеральном приеме. Данная технология успешно применяется для получения, в том числе, энтеральных форм различных биологически активных веществ. При этом исследование методом электронно-парамагнитного резонанса полученных конъюгатов показало отсутствие каких-либо парамагнитных частиц (радикалов, ионов и т.д.) в растворе белок-ПЭГ [5]. Несмотря на то, что данный метод модификации не получил достаточно широкого распространения, иммобилизация, индуцированная потоком ускоренных электронов, была ранее упомянута в ряде публикаций [22, 38, 43].

Фармакологические свойства веществ, иммобилизованных с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. Одним из наиболее важных эффектов, проявляющихся при электронно-лучевом пегилировании белковых молекул, является повышение их биодоступности при пероральном применении [16, 17]. При изучении гемостимулирующих свойств иммобилизованного с помощью электронно-лучевого синтеза эритропоэтина на модели миелосупрессии, вызванной введением карбоплатина, пероральное введение препарата приводило к более выраженной стимуляции эритропоэза, чем при его парэнтеральном применении [10]. Пероральное введение лабораторным животным иммобилизованного по этой же технологии соматотропина приводило к повышению интенсивности белкового и липидного обмена, а также к стимуляции эндохондрального роста костей. При этом выраженность специфической активности данного препарата при его введении *per os* значительно превосходило таковую у немодифицированного гормона роста, применяемого парэнтерально [7]. Также эффект при пероральном введении иммобилизованных с помощью электронно-лучевой технологии Г-КСФ и гиалуронидазы показан на животной модели CCl_4 гепатита. Пероральное введение продемонстрировало высокую гепатопротекторную активность [11]. Увеличение эффективности парентерального введения эритропоэтина продемонстрировано при одновременном пероральном приеме пегилированной гиалуронидазы [12].

В экспериментах на животных изучены механизмы высокой терапевтической активности при пероральном применении иммобилизованной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гиалуронат-эндо- β -*N*-ацетилгексозаминидазы при хронических гепатитах [8].

Одним из важных свойств, обнаруженных у иммобилизованных с помощью технологии электронно-лучевого синтеза белков, является их биодоступность при пероральном применении. На основе технологии электронно-лучевой иммобилизации в ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» был создан, прошел клинические испытания, зарегистрирован в федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития первый тромболитический энтеральный препарат «Тромбовазим», состоящий из пегилированных протеаз *B. subtilis*. С 2008 г. начато серийное производство этого препарата.

Пероральное и парентеральное применение *Тромбовазима* приводит к уменьшению концентрации в кровотоке тромбогенного фибрина, снижению степени тромбинемии и нормализации показателей внутрисосудистого микротробообразования [19]. При этом использование данного лекарственного препарата на фоне применения половых гормонов (ГОК, КОК или ЗГТ), достоверно снижает риск тромботических осложнений у пациенток и предупреждает развитие синдрома дисгормональной тромбофилии [18]. Кроме того, в ходе клинических исследований обнаружено, что *Тромбовазим* при назначении в дозе 700 ЕД 3 раза в день перорально за 7 дней терапии обеспечивает лизирование тромбов в полости предсердий на фоне их фибрилляции или трепетания [3]. Пероральная форма Тромбовазима может с успехом использоваться у пациентов с острым венозным тромбозом, значительно улучшая результаты терапии [17].

С использованием технологии электронно-лучевого синтеза были разработаны препараты **пегилированного инсулина**. Показано, что всасывание инсулина начинается на апикальном полюсе ворсинки в тонкой кишке и идет по активному механизму при этом его скорость составляет $55,2 \pm 9,4$ нМ/см² за 1 ч [13].

Электронно-лучевая технология иммобилизации белковых препаратов на полимерных носителях изменяет не только фармакокинетические, но и в определенной мере фармакодинамические свойства получаемых веществ. В частности, изменения фармакодинамических свойств продемонстрировано при

изучении модифицированного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза Г-КСФ. Гемостимулирующие свойства пегилированного препарата Г-КСФ, изучались на модели миелосупрессии, вызванной введением циклофосфана. Показано, что ПЭГ-Г-КСФ приводит к стимуляции грануломоноцитопоза в результате повышения функциональной активности грануломоноцитарных прекурсоров, увеличения секреции гуморальных факторов элементами гемопозиндуцирующего микроокружения и усиления формирования гемопозитических островков. При этом гранулоцитопозестимулирующий эффект ПЭГ-Г-КСФ сопоставимым с действием стандартного неконъюгированного Г-КСФ. Вместе с тем выявлена способность ПЭГ-Г-КСФ вызывать выход в кровь прогениторных клеток различных классов. Установлено, что при парентеральном введении ПЭГ-Г-КСФ по своему действию превосходит влияние неконъюгированного Г-КСФ. Показано наличие специфической активности ПЭГ-Г-КСФ при его приеме внутрь [6].

Конъюгирование Г-КСФ с ПЭГ приводит к увеличению молекулярной массы соединения, что отражается на нейтрофильном ответе. Однако у такого препарата увеличивается период полувыведения в сравнении с Г-КСФ, что способствует его поступательной кумуляции. В результате уровень ответа предшественников на введение ПЭГ-Г-КСФ превосходит таковой при назначении Г-КСФ [9]. Особенностью механизмов гемостимулирующего действия пегилированного с помощью электронно-лучевого синтеза Г-КСФ по сравнению с его немодифицированным аналогом является более значимая стимуляция коммитированных предшественников на фоне менее существенной активации полипотентных кроветворных клеток [10].

Проведено изучение противовирусной активности и некоторых параметров фармакокинетики пероральной формы ПЭГ-ИФН α -2b, полученного с помощью технологии электронно-лучевого синтеза. Данный препарат создавался для этиотропной терапии энтеровирусной инфекции. При исследовании противовирусной активности лекарственного средства на основе иммобилизованного на полиэтиленгликоле с помощью электронно-лучевой технологии ИФН α -2b показано, что данное лекарственное средство обладает специфической активностью против вирусов Коксаки А7 (штамм ЖЭВ-8) и Коксаки В6 (штамм ЖЭВ-15) сравнимой с исходным не иммобилизованным ИФН α -2b. Абсолютная биодоступность лекарственного средства ПЭГ-ИФН α -2b при однократном внутривенном введении в дозе 100000 МЕ/кг составила 29,68% [14].

При исследовании *in vitro* в культуре человеческих мононуклеаров было обнаружено, что ПЭГ-ИФН α -2b, полученный с помощью электронно-лучевой технологии, повышал выработку ИЛ-2, а также ИФН- γ без дополнительной стимуляции митогеном [27].

Высокая биодоступность при пероральном приеме и транспорт пегилированного с помощью электронно-лучевой технологии ИФН α -2b в кровотоки позволило рассчитывать на иммуотропный эффект. При исследовании на животных показано, что курсовое применение ПЭГ-ИФН α -2b стимулировало фагоцитоз перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, повышало гуморальный иммунный ответ мышей линии *SBA/Calac*, усиливало синтез ИЛ-4, повышало выработку ИЛ-2. Наиболее эффективно фагоцитоз нейтрофилов и гуморальный иммунный ответ усиливался после курсового введения терапевтической дозы иммобилизованного интерферона α -2b в течение пяти суток. Клеточный иммунный ответ (влияние на Т-эффекторы) значимо повышался после семикратного применения исследуемого препарата [1, 25, 26].

Для ИФН λ -1, иммобилизованного на ПЭГ с помощью технологии электронно-лучевого синтеза, показана специфическая противовирусная активность в отношении вируса гепатита С [15].

С точки зрения безопасности применения, в ходе проведения токсикологических исследований различных препаратов, иммобилизованных на полиэтиленоксиде с помощью технологии электронно-лучевого синтеза, во всех случаях было показано отсутствие общей и специфических видов токсичности, свидетельствующее об их высокой безопасности [24].

Литература

1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Балданов Н.В., Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Мирошников П.Н., Дыгай А.М., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г. Противоэнтеровирусное и иммуностимулирующее средство. Патент РФ № 2554761, 2014.
2. Бекарев А.А., Артамонов А.В., Верещагин Е.И. Способ иммобилизации биологически активного вещества (БАВ) на носитель (варианты) и конъюгат БАВ-носитель, полученный данными способами. Пат. № 2409669 РФ, 2008.
3. Вышлов Е.В., Верещагин Е.И., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н. Эффективный тромболитис у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. 2010. 70 с.
4. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Кисурина М.И., Иванькина Т.Ю., Масычева В.И., Сысоева Г.М. Современные направления создания наночастиц как средств доставки биологически активных веществ и антигенов // Достижения современной биотехнологии. 2008. С. 157–165.

5. Дубровин А.В., Мирошников П.Н. Исследование взаимодействия полиэтиленгликоля с белковыми молекулами при облучении пучком электронов // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. 2010. С. 608–609.

6. Дыгай А.М., Верещагин Е.И., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Ермакова Н.Н., Мадонов П.Г., Мирошниченко Л.А., Минакова М.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Фирсова Т.В., Хричкова Т.Ю. Механизмы гранулоцитопозэстимулирующей активности иммобилизованного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. №148(1). С. 60–64.

7. Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Ставрова Л.А., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Гурто Р.В., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Фомина А.Т., Ермолаева Т.А., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю. Гепатопротекторные эффекты иммобилизованных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гиалуронидазы и механизмы их развития // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. №1. С. 14–18.

8. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В., Жданов В.В., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Артамонов А.В., Бекарев А.А. Влияние пэгилированной эндо- β -N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. №155(2). С. 140–143.

9. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю. Гемостимулирующие свойства иммобилизованного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза эритропозтина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. №151(2). С. 207–210.

10. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Мадонов П.Г., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Киншт Д.Н., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Гурто Р.В. Фармакологические свойства пэгилированного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2011. №3. С. 146–150.

11. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Гурто Р.В., Минакова М.Ю., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Ставрова Л.А., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г. Механизмы модуляции фармакологических свойств пэгилированного эритропозтина пэгилированной гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидазой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. №154(12). С. 717–722.

12. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Чуринов А.А., Жданов В.В., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Фомина А.Т., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Ермолаева Т.А., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Маркова Т.С., Минакова М.Ю., Рейхарт Д.В. Фармакологические свойства пэгилированного с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза соматотропина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. №153(2). С. 232–234.

13. Ершов К.И., Хощенко О.М., Душкин М.И. Флуоресцентная детекция пэгелированного инсулина в кишечнике крыс на моделях *in vivo* и *in vitro* // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. С. 613–614.

14. Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Святченко В.А., Терновой В.А. Экспериментальное обоснование применения пероральной формы пэгилированного интерферона $\alpha 2$ -b для терапии энтеровирусной инфекции // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. №(37)3. С. 11–16.

15. Киншт Д.Н., Кочнева Г.В., Мадонов П.Г., Ковалева Н.В. Специфическая противовирусная активность в отношении вируса гепатита С перорального лекарственного препарата на основе иммобилизованного интерферона λ -1 // Сборник научных материалов XI международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт, 2016. С. 81–83.

16. Мадонов П.Г. Фармакологические свойства и клинические эффекты белково-полимерных лекарственных средств, созданных электронно-лучевым синтезом: автореф. ... д.м.н. Томск, 2012. 50 с.

17. Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Мишенина С.В. Электронно-лучевая модификация белковых лекарственных препаратов // Сборник научных материалов X международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт, 2015. С. 132–134.

18. Мадонов П.Г., Маринкин И.О., Кулешов В.М. Эффективность применения препарата Тромбовазим при хронической венозной недостаточности на фоне применения гормональной заместительной терапии и гормональных оральных контрацептивов // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. 175 с.

19. Мишенина С.В., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н. Пероральный тромболитик Тромбовазим®: опыт клинического применения // Сборник научных материалов X международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». С.-Пт., 2015. С. 158–160.
20. Пикаев А.К. Современная радиационная химия: Твердое тело и полимеры: Прикладные аспекты. М.: Наука, 1987. 448 с.
21. Сейфулла Р.Д., Тимофеев А.Б., Орджоникидзе З.Г. Рожкова Е.А., Куликова Е.В., Дружинин А.Е., Кузнецов Ю.М., Ким Е.К. Проблемы использования нанотехнологии в фармакологии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. №71(1). С. 60–69.
22. Троицкий А.В., Богданова Л.А., Гончар А.М., Салганик Р.И. Исследование свойств бактериальных протеаз, иммобилизованных на водорастворимом полимере // Прикладная биохимия и микробиология, 1987. №XXIII(6). С. 762–767.
23. Черновская Т.В., Денисов Л.А.; Морозов Д.В., Руденко Е.Г. Кленова А.В. Новый функционально активный, высокоочищенный, стабильный конъюгат интерферона α с полиэтиленгликолем, представленный одним позиционным изомером ПЭГ-NaH-ИФН, с уменьшенной иммуногенностью, с пролонгированным биологическим действием, пригодный для медицинского применения, и иммунобиологическое средство на его основе. Патент РФ № 2447083, 2010.
24. Чуринов А.А., Шерстобоев Е.Ю., Боровская Т.Г. Доклиническая оценка безопасности препаратов, иммобилизованных на полимерном носителе с помощью нанотехнологии // Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2010. 743 с.
25. Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Иммунотропные свойства иммобилизованного интерферона альфа-2b // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. №161(5). С. 637–641.
26. Шитикова О.Г., Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Разработка оптимальных экспериментальных терапевтических схем введения иммобилизованного интерферона α -2b // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13(5). С. 114–121.
27. Шитикова О.Г., Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Данилец М.Г., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И., Шилова М.А. Влияние иммобилизованного интерферона- α 2b на функциональную активность иммунокомпетентных клеток in vitro // Иммунология. 2016. №37(3). С. 155–161.
28. Bailon P., Palleroni A., Schaffer C.A., Spence C.L., Fung W.J., Porter J.E., Ehrlich G.K., Pan W., Xu Z.X., Modi M.W., Farid A., Berthold W., Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis // Bioconjug Chem., 2001. №12(2). P. 195–202.
29. Bruno R., Sacchi P., Cima S., Maiocchi L., Novati S., Filice G., Faggioli S. Comparison of peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles // J Viral Hepat., 2012. №19(1). P. 33–36.
30. Cases A. Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. // Drugs Today. 2003. №39(7). P. 477–495.
31. Cummins J.M., Beilharz M.W., Krakowka S. Oral use of interferon // J Interferon Cytokine Res. 1999. №19(8). P. 853–857.
32. De Jong W.H., Borm P.J. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards // Int J Nanomedicine. 2008. №3(2). P. 133–149.
33. Dodds M.G., Hausman D.F., Miller D.M. Viral kinetic modeling during treatment with interferon Lambda-1A in genotype 1 chronic hepatitis C patients // Journal of Hepatology. 2009. №50(1). P. 342–343.
34. Escudero A., Rodriguez F., Serra M.A., Del Olmo J.A., Montes F., Rodrigo J.M. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study // J Gastroenterol Hepatol. 2008. №23(6). P. 861–866.
35. Fechner H., Pinkert S., Geisler A., Poller W., Kurreck J. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections // Molecules, 2011. №16(10). P. 8475–8503.
36. Freeman J.A., Zhang T., Holdren M.S., Hausman D.F. PEG-Interferon Lambda (PEG-IL-29): translation of in vitro preclinical data to clinical results // Journal of Hepatology. 2008. №48. P. 294.
37. García-García I., González-Delgado C.A., Valenzuela-Silva C.M., Díaz-Machado A., Cruz-Díaz M., Nodarse-Cuní H., Pérez-Pérez O., Bermúdez-Badell C.H., Ferrero-Bibilonia J., Páez-Meireles R., Bello-Rivero I., Castro-Odio F.R., López-Saura P.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two «pegylated» interferon alpha-2 formulations in healthy male volunteers: a randomized, crossover, double-blind study // BMC Pharmacol. 2010. №23. P. 10–15.
38. Gonchar, A.M., Auslender, V.L. Immobilization of bacterial proteases on water-solved polymer by means of electron beam // Radiation Physics and Chemistry, 1996. №48. P. 795–797.
39. Hanna G.G., Edgar D., Clarke J.E. A case of prolonged type I hypersensitivity reaction to pegfilgrastim // Clin. Oncology. 2008. №20(4). P. 315–316.

40. Heim A., Grumbach I., Pring-Akerblom P., Stille-Siegener M., Muller G., Kandolf R., Figulla H.R. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha // *Antivir. Res.* 1997. №34(3). P. 101–111.
41. Honda K., Takenaka K., Shinagawa K., Ishimaru F., Ikeda K., Niiya K., Harada M. Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice // *Bone Marrow Transplant.* 2001. №28(4). P. 329–334.
42. Hutchinson V.A., Mok W.L., Angenend J.L., Cummins J.M., Richards A.B. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon. *Mol Biother.*, 1990. №2(4). P. 217–220.
43. Jahangiri E., Reichelt S., Thomas I., Hausmann K., Schlosser D., Schulze A. Electron Beam-Induced Immobilization of Laccase on Porous Supports for Waste Water Treatment Applications // *Molecules.* 2014. №19(8). P. 11860–11882.
44. Jakob A., Hirsch F.W., Engelhardt M. Successful treatment of a patient with myelodysplastic syndrome (RAEB) with Darbepoetin-alfa in combination with Pegfilgrastim // *Ann Hematol.* 2005. №84(10). P. 694–695.
45. Johnston E., Crawford J., Blackwell S., Bjurstrom T., Lockbaum P., Roskos L., Yang B.B., Gardner S., Miller-Messana M.A., Shoemaker D., Garst J., Schwab G. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2000. №18(13). P. 2522–2528.
46. Kim Y., Thapa M., Hua D.H., Chang K.O. Biodegradable nanogels for oral delivery of interferon for norovirus infection // *Antiviral Res.* 2011. №89(2). P. 165–173.
47. Kinstler O.B., Brems D.N., Lauren S.L., Paige A.G., Hamburger J.B., Treuheit M.J. Characterization and stability of N-terminally PEGylated rhG-CSF // *Pharm Res.* 1996. №13(7). P. 996–1002.
48. Lancaster K.Z., Pfeiffer J.K. Limited trafficking of a neurotropic virus through inefficient retrograde axonal transport and the type I interferon response // *PLoS Pathog.* 2010. №6(3). P. e1000791.
49. Lecciones J.A., Abejar N.H., Dimaano E.E., Bartolome R., Cinco S., Mariano N., Yerro M.E., Cobar S., Fuggan B. A pilot double-blind, randomized, and placebo-controlled study of orally administered IFN-alpha-1 (Ins) in pediatric patients with measles // *J Interferon Cytokine Res.* 1998. №18(9). P. 647–652.
50. Lee D.L., Sharif I., Kodihalli S., Stewart D.I., Tsvetnitsky V. Preparation of monopegylated human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Interferon Cytokine Res.* 2008. №28(2). P. 101–112.
51. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials // *Herz.* 2007. №32(6). P. 452–456.
52. Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A., Corrigan O.I., Radomskki M.W. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // *Br. J. Pharmacol.* 2007. №150(5). P. 552–558.
53. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim // *Curr. Pharm. Des.* 2004. №10(11). P. 1235–1244.
54. Monkarsh S.P., Ma Y., Aglione A., Nailon P., Ciolek D., DeBarbieri B., Graves M.C., Hollfelder K., Michel H., Palleroni A., Porter J.E., Russoman E., Roy S., Pan Y.C. Positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a: isolation, characterization, and biological activity // *Anal Biochem.* 1997. №247(2). P. 434–440.
55. Muir A.J., Shiffman M.L., Zaman A., Yoffe B., de la Torre A., Flamm S., Gordon S.C., Marotta P., Vierling J.M., Lopez-Talavera J.C., Byrnes-Blake K., Fontana D., Freeman J., Gray T., Hausman D., Hunder N.N., Lawitz E. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection // *Hepatology.* 2010. №52(3). P. 822–832.
56. Nguyen T.T., Niloofar R., Rubbo P.A., Nils K., Bollore K., Ducos J., Pageaux G.P., Reynes J., Van de Perre P., Tuaille E. Cytokine Response Associated with Hepatitis C Virus Clearance in HIV Coinfected Patients Initiating Peg Interferon- α Based Therapy // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016. №8(1). P. e2016003.
57. Ohka S., Igarashi H., Nagata N., Sakai M., Koike S., Nochi T., Kiyono H., Nomoto A. Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor // *J Virol.* 2007. №81(15). P. 7902–7912.
58. Oliveira I.S., Carvalho L.P., Schinoni M.I., Paraná R., Atta A.M., Sousa Atta M.L. Peripheral lymphocyte subsets in chronic hepatitis C: Effects of 12 weeks of antiviral treatment with interferon-alpha plus ribavirin // *Microb Pathog.* 2015. №91. P. 155–160.
59. Padalko E., Nuyens D., De Palma A., Verbeken E., Aerts J.L., De Clercq E., Carmeliet P., Neyts J. The interferon inducer amplitgen [poly(I)-poly(C12U)] markedly protects mice against coxsackie B3 virus-induced myocarditis // *Antimicrob Agents Chemother.* 2004. №48(1). P. 267–274.
60. Pasut G. PEGylated a Interferons: two different strategies to achieve increased efficacy. In: PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications (ed. Veronese FM) // Springer, Birkhäuser Verlag, Basel. 2009. P. 209–215.
61. Patton J.F., Sullivan T., Reeves Y., Mun T. Rossi G., Wallace J.F. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome // *J Support Oncology.* №3(6). 2005. P. 419–426.

62. Piedmonte D.M., Treuheit M.J. Formulation of Neulasta (pegfilgrastim) // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008. №60(1). P. 50–58.
63. Rajan R.S., Li T., Aras M., Sloey C., Sutherland W., Arai H., Briddell R., Kinstler O., Lueras A.M., Zhang Y., Yeghnazar H., Treuheit M., Brems D.N. Modulation of protein aggregation by polyethylene glycol conjugation: G-CSF as a case study // *Protein Sci*. 2006. №15(5). P. 1063–1075.
64. Ramos E.L. Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C // *J Interferon Cytokine Res*. 2010. №30(8). P. 591–595.
65. Reddy K.R., Modi M.W., Pedder S. Use of peginterferon a 2a (40KD) (Pegasys®) for the treatment of hepatitis C // *Adv Drug Deliv Rev*. 2002. №54(4). P. 571–586.
66. Roskos L.K., Lum P., Lockbaum P., Schwab G., Yang B.B. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol*. 2006. №46(7). P. 747–757.
67. Steen H.C., Gamero A.M. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. // *J Interferon Cytokine Res*. №30(8). 2010. P. 597–602.
68. Sulkowski M.S., Cooper C., Hunyady B., Jia J., Ogurtsov P., Peck-Radosavljevic M., Shiffman M.L., Yurdaydin C., Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011. №8(4). P. 212–223.
69. Tagawa M., Kawamura K., Li Q., Tada Y., Hiroshima K., Shimada H. 2011. A possible anticancer agent, type III interferon, activates cell death pathways and produces antitumor effects // *Clin Dev Immunol.*, 2011. P. 479013.
70. Veronese F., Mero A., Pasut G. Protein PEGylation, basic science and biological applications In: *PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications* (Ed. Veronese F.) Springer, – Birkhäuser Basel. P. 11–31.
71. Veronese F.M. Pasut G. Protein PEGylation In: *Long Acting Injections and Implants* (Eds: Wright J.C., Burgess D.J.) // Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London. 2012. P. 295–314.
72. Wang X., Chan P., Ahmad A., Freeman J., Horga A., Hillson J., Lopez-Talavera J.C., Kansra V. Exposure-response analyses of pegylated Interferon Lambda (Lambda, BMS-914143) in patients with chronic HCV infection: dose selection for Phase 3 clinical trials // *Journal of Hepatology*. 2012. №56. P. 481.
73. Wang Y.S., Youngster S., Grace M., Bausch J., Borden R., Wyss D.F. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2a and its therapeutic implications // *Adv. Drug Deliv.*, 2002. №54(4). P. 547–570.
74. Wang Y.X., da Cunha V., Vincelette J., White K., Velichko S., Xu Y., Gross C., Fitch R.M., Halks-Miller M., Larsen B.R., Yajima T., Knowlton K.U., Vergona R., Sullivan M.E., Croze E. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, №293(1). 2007. P. 69–76.
75. Williams D.F. On the nature of biomaterials // *Biomaterials*, 2009. №30(30). P. 5897–5909.
76. Wylie D.C., Voloch M., Lee S., Liu Y.H., Cannon-Carlson S., Cutler C., Pramanik B. Carboxyalkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG // *Pharm Res*. 2001. №18(9). P. 1354–1360.
77. Yang B.B., Kido A., Salfi M., Swan S., Sullivan J.T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function // *J Clin Pharmacol*. 2008. №48(9). P. 1025–1031.
78. Yatuv R., Carmel-Goren L., Dayan I., Robinson M., Baru M. Binding of proteins to PEGylated liposomes and improvement of G-CSF efficacy in mobilization of hematopoietic stem cells // *J. Control. Release*, 2009. №135(1). P. 44–50.
79. Zeuzem S., Arora S., Bacon B., Box T., Charlton M., Diago M., Dieterich D., Esteban Mur R., Ever-son G., Fallon M., Ferenci P., Flisiak R., George J., Ghalib R., Gitlin N., Gladysz A., Gordon S., Greenbloom S., Hassanein T., Jacobson I., Jeffers L., Kowdley K., Lawitz E., Lee S., Leggett B., Lueth S., Nelson D., Pockros P., Rodriguez-Torres M., Rustgi V., Serfaty L., Sherman M., Shiffman M., Sola R., Sulkowski M., Vargas H., Vierling J., Yoffe B., Ishak L., Fontana D., Xu D., Lester J., Gray T., Horga A., Hillson J., Ramos E., Lopez-Talavera J.C., Muir A., EMERGE Study Group. Pegylated Interferon-Lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PegIFNα-2a in HCV patients (G1/2/3/4): emerge phase IIb through week 12 // *Journal of Hepatology*, 2011. №54. P. 538–539.
80. Zhijian Y., Zhen H., Chongwen S., Yuanjian H., Fan Z., Jin Y., Lili D., Zhongming Z., Qiwen D., Weiseng Z. Oral administration of interferon-α2b-transformed *Bifidobacterium longum* protects BALB/c mice against coxsackievirus B3-induced myocarditis // *Virology*, 2011. №20(7). P. 525.

References

1. Artamonov AV, Bekarev AA, Baldanov NV, Kinsht DN, Madonov PG, Miroshnikov PN, Dygaj AM, Danilets MG, Ligacheva AA, Masnaja NV, Trofimova ES, Sherstoboev EJ, Shitikova OG. Protivoenterovirusnoye i immunostimuliruyushcheye sredstvo [Anti-enteroviral and immunostimulating agent]. 2014. Russian Federation Pat. 2554761. Russian.
2. Bekarev AA, Artamonov AV, Vereshchagin EI. Sposob immobilizatsii biologicheskii aktivnogo veshchestva (BAV) na nositel' (varianty) i kon'yugat BAV-nositel', poluchennyi dannymi sposobami [Method for

immobilising biologically active substance (BAS) on carrier (versions) and BAS-carrier conjugate produced by such methods]. 2008. Russian Federation Pat. 2409669. Russian.

3. Vyshlov EV, Vereshchagin EI, Madonov PG, Kinsht DN. Effektivnyy trombolizis u patsiyentov s fibrillyatsiyey i trepetaniyem predserdiy [Effective thrombolysis in patients with atrial fibrillation and flutter]. Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». M.: 2010. Russian.

4. Danilenko ED, Belkina AO, Kisurina MI, Ivan'kina TY, Masycheva VI, Sysoyeva GM. Sovremennyye napravleniya sozdaniya nanochastits kak sredstv dostavki biologicheskii aktivnykh veshchestv i antigenov [Modern directions of creating nanoparticles as delivery vehicles for biologically active substances and antigens]. Dostizheniya sovremennoy biotekhnologii. Novosibirsk, 2008. Russian.

5. Dubrovin AV, Miroshnikov PN. Issledovaniye vzaimodeystviya polietilenglikolya s belkovymi molekulami pri obluchenii puchkom elektronov [Investigation of the interaction of polyethylene glycol with protein molecules upon irradiation with an electron beam]. Moscow: 2010. Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Russian.

6. Dygai AM, Vereshchagin EI, Zhdanov VV, Zyuz'kov GN, Ermakova NN, Madonov PG, Miroshnichenko LA, Minakova MY, Simanina EV, Stavrova LA, Udut EV, Firsova TV, Khrichkova TY. Mechanisms of granulocytopoiesis-stimulating activity of immobilized granulocytic colony-stimulating factor in cytostatic myelosuppression. Bull Exp Biol Med. 2009;148(1):49-53. Russian.

7. Dygai AM, Zhdanov VV, Zyuz'kov GN, Stavrova LA, Miroshnichenko LA, Udut EV, Khrichkova TY, Simanina EV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Gurto RV, Chaikovskiy AV, Markova TS, Fomina TI, Ermolaeva LA, Vetoshkina TV, Dubskaya TY. Hepatoprotective effects of immobilized granulocyte colony-stimulating factor and hyaluronidase preparation and their mechanisms. Bull Exp Biol Med. 2012;153(1):129-33. Russian.

8. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Gurto RV, Zhdanov VV, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY, Madonov PG, Kinsht DN, Artamonov AV, Bekarev AA. Effect of pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase on humoral mechanisms regulating the functions of progenitor cells during chronic hepatitis. Bull Exp Biol Med. 2013;155(2): 179-82. Russian.

9. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Udut EV., Miroshnichenko LA., Khrichkova TY, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY. Hemostimulating effects of erythropoietin immobilized by the nanotechnology method of electron-beam synthesis. Bull Exp Biol Med. 2011;151(2): 243-6. Russian.

10. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Madonov PG, Udut EV, Miroshnichenko LA, Khrichkova TY, Simanina EV, Stavrova LA, Artamonov AV, Bekarev AA, Kinsht DN, Chaikovskiy AV, Markova TS, Gurto RV. Pharmacological properties of granulocytic colony-stimulating factor pegylated using electron beam synthesis nanotechnologies. Bull Exp Biol Med. 2011;152(1): 133-7. Russian.

11. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Zhdanov VV, Udut EV, Gurto RV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Khrichkova TI, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Minakova MI, Markova TS. Potentiation of hemostimulating effects of erythropoietin with pegylated hyaluronate-endo- β -N-acetylhexosaminidase. Bull Exp Biol Med. 2012; 153(5): 684-8. Russian.

12. Dygai AM, Zyuz'kov GN, Churin AA, Zhdanov VV, Artamonov AV, Bekarev AA, Madonov PG, Kinsht DN, Fomina TI, Vetoshkina TV, Dubskaya TY, Ermolaeva LA, Udut EV, Miroshnichenko LA, Simanina EV, Stavrova LA, Chaikovskiy AV, Markova TS, Minakova MY, Reihart DV. Pharmacology of somatotropin pegylated by electron-beam synthesis nanotechnology. Bull Exp Biol Med. 2012; 153(2): 263-5. Russian.

13. Yershov KI, Khoshchenko OM, Dushkin MI. Fluorescentnaya detektsiya pegelirovannogo insulina v kishechnike krysa na modelyakh in vivo i in vitro [Fluorescent detection of pegylated insulin in the intestines of rats on in vivo and in vitro models]. Moscow: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.

14. Kinsht DN, Madonov PG, Svyatchenko VA, Ternovoy VA. Eksperimental'noye obosnovaniye primeniya peroral'noy formy pegelirovannogo interferona α 2-b dlya terapii enterovirusnoy infektsii [Experimental substantiation of application of pegylated interferon α 2-b oral formulation for therapy of enterovirus infection]. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2017; 3 (37): 11-6. Russian.

15. Kinsht DN, Kochneva GV, Madonov PG, Kovaleva NV. Spetsificheskaya protivovirusnaya aktivnost' v otnoshenii virusa gepatita C peroral'nogo lekarstvennogo preparata na osnove immobilizirovannogo interferona λ -1 [Specific antiviral activity against hepatitis C virus of oral medication based on immobilized interferon λ -1]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov XI mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya», 2016. Russian.

16. Madonov PG. Farmakologicheskiye svoystva i klinicheskiye efekty belkovo-polimernykh lekarstvennykh sredstv, sozdannykh elektronno-luchevym sintezom [Pharmacological properties and clinical effects of protein-polymer drugs created by electron-beam synthesis]. [dissertation] Tomsk, 2012. Russian.

17. Madonov PG, Kinsht DN, Mishenina SV. Elektronno-luchevaya modifikatsiya belkovykh lekarstvennykh preparatov [Electron-beam modification of protein drugs]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov X mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya». 2015. Russian.
18. Madonov PG, Marinkin IO, Kuleshov VM. Effektivnost' primeneniya preparata Trombovazim pri khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti na fone primeneniya gormonal'noy zamestitel'noy terapii i gormonal'nykh oral'nykh kontratseptivov [The effectiveness of the use of the drug Thrombovazim in chronic venous insufficiency against the background of hormonal replacement therapy and hormonal oral contraceptives]. Moscow: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.
19. Mishenina SV, Madonov PG, Kinsht DN. Peroral'nyy trombolitik Trombovazim®: opyt klinicheskogo primeneniya [Oral thrombolytic Thrombovazim®: clinical experience]. Sankt-Peterburg: Sbornik nauchnykh materialov X mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Ratsional'naya farmakoterapiya». 2015. Russian.
20. Pikayev AK. Sovremennaya radiatsionnaya khimiya: Tverdoye telo i polimery: Prikladnyye aspekty [Modern Radiation Chemistry: Solid and Polymers: Applied Aspects]. Moscow: Nauka, 1987. Russian.
21. Seyfulla RD, Timofeyev AB, Ordzhonikidze ZG, Rozhkova YeA, Kulikova YeV, Druzhinin AY, Kuznetsov YM., Kim YK. Problemy ispol'zovaniya nanotekhnologii v farmakologii [Nanotechnology applications in pharmacology]. Eksp. i klin. farmakol. 2008;71(1):60-9. Russian.
22. Troitskiy AV, Bogdanova LA, Gonchar AM, Salganik RI. Issledovaniye svoystv bakterial'nykh proteaz, immobilizovannykh na vodorastvorimom polimere [Investigation of the properties of bacterial proteases immobilized on a water-soluble polymer]. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 1987;23(6):762-7. Russian.
23. Chernovskaya TV, Denisov LA; Morozov DV, Rudenko YG, Klenova AV. Novyy funktsional'no aktivnyy, vysokoochishchennyy, stabil'nyy kon'yugat interferona a s polietilenglikolem, predstavlenyy odnim pozitsionnym izomerom PEG-NaH-IFN, s umen'shennoy immunogenost'yu, s prolongirovannym biologicheskim deystviyem, prigodnyy dlya meditsinskogo primeneniya, i immunobiologicheskoye sredstvo na yego osnove [A new functionally active, highly purified, stable conjugate of interferon α with polyethylene glycol, represented by one position isomer PEG-NaH-IFN, with reduced immunogenicity, with prolonged biological action, suitable for medical use, and an immunobiological agent based on it]. Russian Federation Pat. 2447083. 2010. Russian.
24. Churin AA, Sherstoboyev EY, Borovskaya TG. Doklinicheskaya otsenka bezopasnosti preparatov, immobilizirovannykh na polimernom nositele s pomoshch'yu nanotekhnologii [Preclinical evaluation of the safety of preparations immobilized on a polymeric carrier by means of nanotechnology]. M.: Sbornik materialov XVII Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo», 2010. Russian.
25. Sherstoboev EY, Shitikova OG, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova ES, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Ershov KI, Shilova MA. Immunotropic Properties of Immobilized Interferon- α 2b. Bull Exp Biol Med. 2016;161(5):693-7. Russian.
26. Shitikova OG, Sherstoboyev YY, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova YS, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Yershov KI, Shilova MA. Razrabotka optimal'nykh eksperimental'nykh terapevticheskikh skhem vvedeniya immobilizirovannogo interferona α -2b [Development of optimal experimental therapeutic regimens for the introduction of immobilized interferon α -2b]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2014;13(5):114-21. Russian.
27. Shitikova OG, Sherstoboyev YY, Masnaya NV, Danilets MG, Trofimova YS, Ligacheva AA, Madonov PG, Kinsht DN, Yershov KI, Shilova MA. Vliyaniye immobilizirovannogo interferona- α 2b na funktsional'nuyu aktivnost' immunokompetentnykh kletok in vitro [The effect of immobilized interferon- α 2b on the functional activity of immunocompetent cells in vitro]. Immunologiya. 2016;37(3):155-61. Russian.
28. Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, Ehrlich GK, Pan W, Xu ZX, Modi MW, Farid A, Berthold W, Graves M. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis. Bioconjug Chem. 2001;12(2):195-202.
29. Bruno R, Sacchi P, Cima S, Maiocchi L, Novati S, Filice G, Faggioli S. Comparison of peginterferon pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. J Viral Hepat. 2012;19(1):33-6.
30. Cases A. Darbepoetin alfa: a novel erythropoiesis-stimulating protein. Drugs Today. 2003;39(7):477-95.
31. Cummins JM, Beilharz MW, Krakowka S. Oral use of interferon. J Interferon Cytokine Res. 1999;19(8):853-7.
32. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. Int J Nanomedicine 2008;3(2): 133-49.
33. Dodds MG, Hausman DF, Miller DM. Viral kinetic modeling during treatment with interferon Lambda-1A in genotype 1 chronic hepatitis C patients. Journal of Hepatology. 2009;50(1):342-3.
34. Escudero A, Rodriguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(6):861-6.
35. Fechner H, Pinkert S, Geisler A, Poller W, Kurreck J. Pharmacological and biological antiviral therapeutics for cardiac coxsackievirus infections. Molecules. 2011;16(10):8475-503.

36. Freeman JA, Zhang T, Holdren MS, Hausman DF. PEG-Interferon Lambda (PEG-IL-29): translation of in vitro preclinical data to clinical results. *Journal of Hepatology*. 2008;48:294.
37. García-García I, González-Delgado CA, Valenzuela-Silva CM, Díaz-Machado A, Cruz-Díaz M, Nardarse-Cuní H, Pérez-Pérez O, Bermúdez-Badell CH, Ferrero-Bibilonia J, Páez-Meireles R, Bello-Rivero I, Castro-Odio FR, López-Saura PA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two «pegylated» interferon alpha-2 formulations in healthy male volunteers: a randomized, crossover, double-blind study. *BMC Pharmacol*. 2010;23:10-5.
38. Gonchar AM, Auslender VL. Immobilization of bacterial proteases on water-solved polymer by means of electron beam. *Radiation Physics and Chemistry* 1996;48: 795-7.
39. Hanna GG, Edgar D, Clarke JE. A case of prolonged type 1 hypersensitivity reaction to pegfilgrastim. *Clin. Oncology*. 2008;20(4):315-6.
40. Heim A, Grumbach I, Pring-Akerblom P, Stille-Siegener M, Muller G, Kandolf R, Figulla HR. Inhibition of coxsackievirus B3 carrier state infection of cultured human myocardial fibroblasts by ribavirin and human natural interferon-alpha. *Antivir. Res*. 1997;34(3):101-11.
41. Honda K, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Ikeda K, Niiya K, Harada M. Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(4):329-34.
42. Hutchinson VA, Mok WL, Angenend JL, Cummins JM, Richards AB. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon. *Mol Biother*. 1990;2(4):217-20.
43. Jahangiri E, Reichelt S, Thomas I, Hausmann K, Schlosser D, Schulze A. Electron Beam-Induced Immobilization of Laccase on Porous Supports for Waste Water Treatment Applications. *Molecules*. 2014;19(8):11860-82.
44. Jakob A, Hirsch FW, Engelhardt M. Successful treatment of a patient with myelodysplastic syndrome (RAEB) with Darbepoetin-alfa in combination with Pegfilgrastim. *Ann Hematol*. 2005;84(10):694-5.
45. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, Bjurstrom T, Lockbaum P, Roskos L, Yang BB, Gardner S, Miller-Messana MA, Shoemaker D, Garst J, Schwab G. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2522-8.
46. Kim Y, Thapa M, Hua DH, Chang KO. Biodegradable nanogels for oral delivery of interferon for norovirus infection. *Antiviral Res*. 2011;89(2):165-73.
47. Kinstler OB, Brems DN, Lauren SL, Paige AG, Hamburger JB, Treuheit MJ. Characterization and stability of N-terminally PEGylated rhG-CSF. *Pharm Res*. 1996;13(7):996-1002.
48. Lancaster KZ, Pfeiffer JK. Limited trafficking of a neurotropic virus through inefficient retrograde axonal transport and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2010;6(3): e1000791.
49. Lecciones JA, Abejar NH, Dimaano EE, Bartolome R, Cinco S, Mariano N, Yerro ME, Cobar S, Fugan B. A pilot double-blind, randomized, and placebo-controlled study of orally administered IFN-alpha-n1 (Ins) in pediatric patients with measles. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(9):647-52.
50. Lee DL, Sharif I, Kodihalli S, Stewart DI, Tsvetnitsky V. Preparation of monopegylated human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Interferon Cytokine Res*. 2008;28(2):101-12.
51. Matsumori A. Treatment options in myocarditis: what we know from experimental data and how it translates to clinical trials. *Herz*, 2007;32(6): 452-6.
52. Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski A, Corrigan OI, Radomskki MW. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br. J. Pharmacol*. 2007;150(5):552-8.
53. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim *Curr. Pharm. Des*. 2004;10(11):1235-44.
54. Monkarsh SP, Ma Y, Aglione A, Nailon P, Ciolek D, DeBarbieri B, Graves MC, Hollfelder K, Michel H, Palleroni A, Porter JE, Russoman E, Roy S, Pan YC. Positional isomers of monopegylated interferon alpha-2a: isolation, characterization, and biological activity. *Anal Biochem*. 1997;247(2): 434-40.
55. Muir AJ, Shiffman ML, Zaman A, Yoffe B, de la Torre A, Flamm S, Gordon SC, Marotta P, Vierling JM, Lopez-Talavera JC, Byrnes-Blake K, Fontana D, Freeman J, Gray T, Hausman D, Hunder NN, Lawitz E. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(3):822-32.
56. Nguyen TT, Niloofar R, Rubbo PA, Nils K, Bolllore K, Ducos J, Pageaux GP, Reynes J, Van de Perre P, Tuaille E. Cytokine Response Associated with Hepatitis C Virus Clearance in HIV Coinfected Patients Initiating Peg Interferon- α Based Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016003.
57. Ohka S, Igarashi H, Nagata N, Sakai M, Koike S, Nochi T, Kiyono H, Nomoto A. Establishment of a poliovirus oral infection system in human poliovirus receptor-expressing transgenic mice that are deficient in alpha/beta interferon receptor. *J Virol*. 2007;81(15): 7902-12.
58. Oliveira IS, Carvalho LP, Schinoni MI, Paraná R, Atta AM, Sousa Atta ML. Peripheral lymphocyte subsets in chronic hepatitis C: Effects of 12 weeks of antiviral treatment with interferon-alpha plus ribavirin. *Microb Pathog*. 2015;91:155-60.
59. Padalko E, Nuyens D, De Palma A, Verbeken E, Aerts JL, De Clercq E, Carmeliet P, Neyts J. The interferon inducer amplitgen [poly(I)-poly(C12U)] markedly protects mice against coxsackie B3 virus-induced myocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):267-74.

60. Pasut G. PEGylated a Interferons: two different strategies to achieve increased efficacy. In: PEGylated protein drugs: basic science and clinical applications (ed. Veronese FM). Springer, Birkhäuser Verlag, Basel. 2009;209-15.
61. Patton JF, Sullivan T, Reeves Y, Mun T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. *J Support Oncology*. 2005;3(6):419-26.
62. Piedmonte DM, Treuheit MJ. Formulation of Neulasta (pegfilgrastim). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008;60(1):50-8.
63. Rajan RS, Li T, Aras M, Sloey C, Sutherland W, Arai H, Briddell R, Kinstler O, Lueras AM, Zhang Y, Yeghnazar H, Treuheit M, Brems DN. Modulation of protein aggregation by polyethylene glycol conjugation: G-CSF as a case study. *Protein Sci*. 2006;15(5):1063-75.
64. Ramos EL. Preclinical and clinical development of pegylated interferon-lambda 1 in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(8):591-5.
65. Reddy KR, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon a 2a (40KD) (Pegasys®) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(4):571-86.
66. Roskos LK, Lum P, Lockbaum P, Schwab G, Yang BB. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol*. 2006;46(7):747-57.
67. Steen HC, Gamero AM. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. *J Interferon Cytokine Res*. 2010;30(8):597-602.
68. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, Yurdaydin C, Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(4):212-23.
69. Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Tada Y, Hiroshima K, Shimada H. A possible anticancer agent, type III interferon, activates cell death pathways and produces antitumor effects. *Clin Dev Immunol*. 2011: 479013.
70. Veronese F, Mero A, Pasut G. Protein PEGylation, basic science and biological applications In: PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications (Ed. Veronese F.) Springer, Birkhäuser Basel: 11-31.
71. Veronese FM, Pasut G. Protein PEGylation In: Long Acting Injections and Implants (Eds: Wright J.C., Burgess D.J.). Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London: 2012.
72. Wang X, Chan P, Ahmad A, Freeman J, Horga A, Hillson J, Lopez-Talavera JC, Kansra V. Exposure-response analyses of pegylated Interferon Lambda (Lambda, BMS-914143) in patients with chronic HCV infection: dose selection for Phase 3 clinical trials. *Journal of Hepatology*. 2012;56:481.
73. Wang YS, Youngster S, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss DF. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2a and its therapeutic implications. *Adv. Drug Deliv*. 2002; 54(4):547-70.
74. Wang YX, da Cunha V, Vincelette J, White K, Velichko S, Xu Y, Gross C, Fitch RM, Halks-Miller M, Larsen BR, Yajima T, Knowlton KU, Vergona R, Sullivan ME, Croze E. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):69-76.
75. Williams DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009;30(30):5897-909.
76. Wylie DC, Voloch M, Lee S, Liu YH, Cannon-Carlson S, Cutler C, Pramanik B. Carboxyalkylated histidine is a pH-dependent product of pegylation with SC-PEG. *Pharm Res*. 2001;18(9):1354-60.
77. Yang BB, Kido A, Salfi M, Swan S, Sullivan JT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(9):1025-31.
78. Yatuv R, Carmel-Goren L, Dayan I, Robinson M, Baru M. Binding of proteins to PEGylated liposomes and improvement of G-CSF efficacy in mobilization of hematopoietic stem cells. *J. Control. Release*. 2009;135(1):44-50.
79. Zeuzem S, Arora S, Bacon B, Box T, Charlton M, Diago M, Dieterich D, Esteban Mur R, Everson G, Fallon M, Ferenci P, Flisiak R, George J, Ghalib R, Gitlin N, Gladysz A, Gordon S, Greenbloom S, Hassanein T, Jacobson I, Jeffers L, Kowdley K, Lawitz E, Lee S, Leggett B, Lueth S, Nelson D, Pockros P, Rodriguez-Torres M, Rustgi V, Serfaty L, Sherman M, Shiffman M, Sola R, Sulkowski M, Vargas H, Vierling J, Yoffe B, Ishak L, Fontana D, Xu D, Lester J, Gray T, Horga A, Hillson J, Ramos E, Lopez-Talavera JC, Muir A, EMERGE Study Group. Pegylated Interferon-Lambda (PegIFN-λ) shows superior viral response with improved safety and tolerability versus PegIFNα-2a in HCV patients (G1/2/3/4): emerge phase IIb through week 12. *Journal of Hepatology*. 2011;54:538-9.
80. Zhijian Y, Zhen H, Chongwen S, Yuanjian H, Fan Z, Jin Y, Lili D, Zhongming Z, Qiwen D, Weiseng Z. Oral administration of interferon-α2b-transformed *Bifidobacterium longum* protects BALB/c mice against coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Virology*. 2011;20(7):525.

Библиографическая ссылка:

Киншт Д.Н., Мадонов П.Г., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Удут В.В. Технология электронно-лучевого синтеза как перспективное направление в разработке иммобилизованных интерферонов для перорального применения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/8-2.pdf> (дата обращения: 28.08.2017). DOI: 10.12737/article_59b14ab403e4f0.08093709.