DOI 10.24411/issn.1609-2163

ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК
новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

№4

Тематический выпуск:

“Актуальные вопросы теории и практики медицины”

Из всех колокольчиков, торжественнее и трогательнее остальных звучат колокольчики, провожающие Старый год.

Чарльз Лэм.

ISSN 1609-2163

9 771609 216000 >

Декабрь, 2018

December, 2018

К статье авторов: У.Е. Головачева, А.В. Кожевина, И.Е. Барабанов, А.В. Ткаченко, А.В. Хвастова «Особенности регенерации поврежденного нерва при местном воздействии диклофенака»

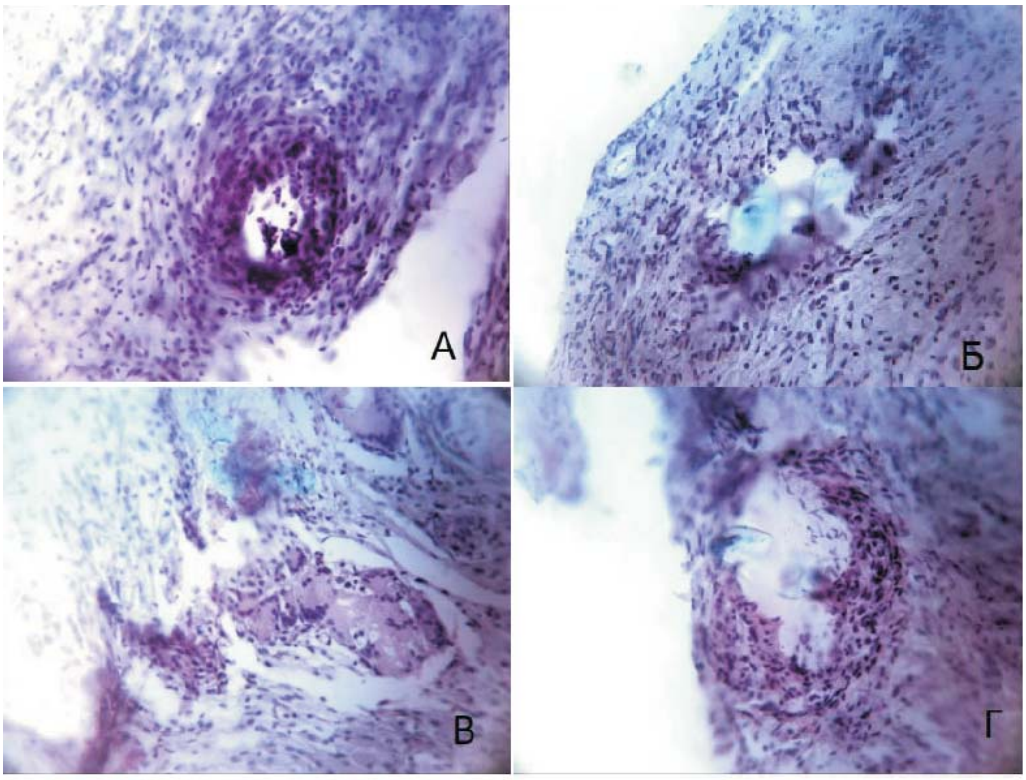


Рис.1. Зона шва нерва. Окраска гематоксилин-эозином. Шовный материал 8/0. Об.40. Зона вокруг шовного материала, инфильтрированная лимфоцитами, 14 суток после операции. А – Контрольная группа. Б – Экспериментальная группа. Зона вокруг шовного материала, рубцовая ткань, 28 суток после операции. В – Контрольная группа. Г – Экспериментальная группа

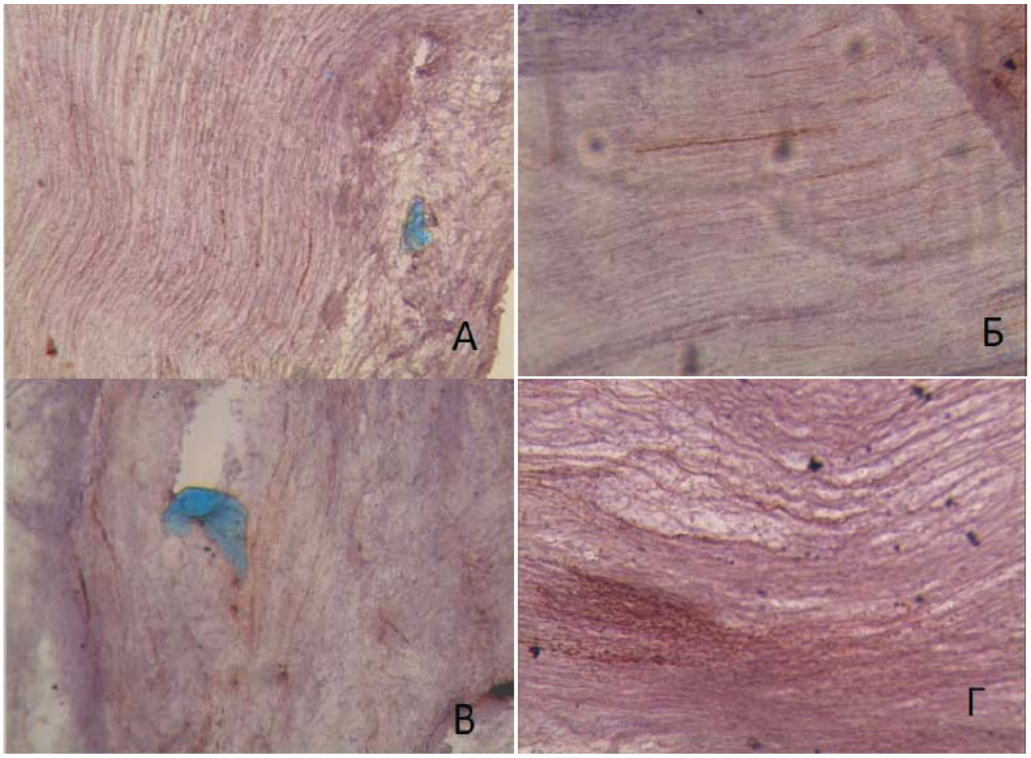


Рис. 2. Зона шва нерва. Метод Карновского-Рутс в модификации. Шовный материал 8/0. Об.10. ХЭ-позитивные волокна (окрашены в коричневый цвет) в дистальной части нерва, ниже шва. А – Контрольная группа, 14 сутки после операции. Б – Экспериментальная группа, 14 суток после операции. В – Контрольная группа, 28 суток после операции. Г – Экспериментальная группа, 28 суток после операции

DOI 10.24411/1609-2163

ВЕСТНИК
НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Индекс 72895

© 2018

Том 25, № 4, 2018

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 01.12.2015 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2016 – 1,288; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,975, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле. Выходит 4 раза в год **(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-50121 от 04.06.2012 г.)**

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:
Тульский государственный университет,
Тульское региональное отделение
Академии медико-технических наук.

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Российская академия медицинских наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности, Международная академия творчества, Академия медико-технических наук, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания, Академия фундаментальных наук.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА:
Сургутский государственный университет

Главный редактор:
Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)
Зам. главного редактора:
Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф-м.н., проф. (Сургут);
Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:
Косенок Сергей Михайлович – д.пед.н., проф. (Сургут);
Леонов Борис Иванович – д.т.н., проф. (Москва);
Таймазов Владимир Александрович – д.пед.н., проф. (Санкт-Петербург); Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж); Цкипури Юрий Иванович – д.м.н, проф. (Тула); *Bachmeier Miroslav* – медицинский советник Praga2Agenci (Чехия); *Fitzgerald Edward* – д.м.н., проф. (США); *Khuchinsky Tadeusz* – зав. кафедрой профессор Варшавского университета (Польша); *Kofler Walter Wolgan* – д.м.н., проф. (Австрия); *Tyminsky Vladimir* – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В Дронова
Редактор: Е.В. Дронова
Перевод: И.С. Данилова
Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300028, Тула, ул. Смидович, д. 12;
ТулГУ, мединститут, тел.: (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (англ.), http://medtsu.tula.ru (рус.).

Отпечатано в издательстве ТулГУ
300600, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
Тираж 1000 Заказ

Редакционная коллегия:
Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);
Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);
Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);
Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);
Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);
Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);
Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);
Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);
Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
Гуляев Юрий Васильевич – акад. РАН, д.физ.-мат.н., проф. (Москва);
Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);
Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);
Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);
Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);
Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Никитин Михаил Владимирович – д.м.н. (Геленджик);
Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Павлов Олег Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
Пальцев Михаил Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);
Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);
Хетагурова Алла Константиновна – д.м.н., проф. (Москва);
Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);
Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);
Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Юргель Николай Викторович – д.м.н., проф. (Москва);
Bredikis Jurgis Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:
Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Мидленко Владимир Ильич – д.м.н., проф. (Ульяновск);
Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
Чамсутдинов Наби Умматович – д.м.н., проф. (Махачкала);
Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);
Taborsky Milosh – PhD (Чехия);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

DOI 10.24411/1609-2163

JOURNAL

Index 72895

OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

© 2018

Volume 25, № 4, 2018

Periodic Theoretical and Scientific – Practical Journal

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and prooved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 01.12.2015. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2016 is 1,288; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1.975, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula. The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:
Tula State University,
Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:
The Russian Academy of Medical Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The International Academy of creative Endeavors, The Academy of Medical and Technical Sciences, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History, The Academy of Fundamental Sciences.

FINANCIAL SUPPORT:
Surgut State University.

Editor-in-Chief:
Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).
Deputy Editor-in-Chief:
Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:
Kosenok S.M. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Surgut); Leonov B.I. – Doctor of Technical Sciences (Moscow); Taimazov V.A. – Doctor of Pedagogical Sciences, prof. (Saint Petersburg); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (США); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland); Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria); Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova
Editor E.V. Dronova
Translation I.S. Danilova.
Computer make-up and production of original cover E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200028, phone: +7 (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (english),
http://medtsu.tula.ru (russian).

Editorial Board:
Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula);
Guliaev I.V. – acad. RAS, Doctor of Technical Sciences, prof. (Moscow);
Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Nikitin M.V. – Corr. Member of RAS, Doctor of Medical Science (Gelendzhik);
Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Pavlov Oleg Georgievich - Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Pal'tsev M.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Khetagurova A.K. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Yurgel' N.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Bredikis Jurgis Juozo – Doctor of Medical Science, emerit-prof. (Lithuania).

Editorial Council:
Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Midlenko V.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Ulyanovsk);
Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, З.М. Ахильгова, З.Р. Джиоева. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса 8

С.А. Прилепа, А.В. Хаткина. Влияние декомпенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии на развитие острых сердечно-сосудистых событий 17

И.Ю. Дороженок. Психоаллергология (обзор литературы) 23

О.В. Сизова, О.В. Радьков, Е.К. Парамонова, Л.Н. Коричкина. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина, *B*3 Субъединицы *G*-Белка И *B*1-адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных 30

М.А. Шляхова, В.А. Марийко, Е.В. Кудрявцева, М.С. Казаков. Исследование качественных и количественных характеристик тромбоцитарного ростка периферической крови в диагностике острого панкреатита 37

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Т.Е. Казакова, И.Д. Димов, Н.Р. Карелина, И.С. Сесорова, А.Д. Кашин, А.А. Миронов. Ультраструктура энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя 46

Л.Г. Агасаров, А.М. Василенко, С.А. Радзиевский. Организационные и научные аспекты рефлексотерапии 51

С.В. Москвин, Д.А. Притыко, Е.Ю. Сергеенко, Е.Н. Лукаш, Л.И. Гусев. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии 58

Т.Н. Цыганова, Д.Б. Кульчицкая, Т.В. Кончугова. Использование интервальной гипоксической тренировки в гинекологии (обзорная статья) 71

В.В. Плетнев, С.С. Ямникова. Исследование противовирусного действия капель Плетнева №1В (селенита) на вирусы гриппа А И В 77

И.Ф. Фещенко, Н.П. Сысоев, С.Г. Безруков. Эффективность немедикаментозных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта развившихся на фоне искусственных дентальных реставраций 83

Т.В. Честнова, А.И. Макарчев, В.К. Фролов. Множественная миелома, дебютировавшая гипервискозным синдромом. Трудности диагностического поиска (случай из практики) 90

Л.А. Мерденова, Е.А. Такоева, И.Р. Тагаева, М.И. Нартикоева. Характеристика общего состояния организма по показателям индивидуального восприятия времени 96

Л.Н. Хижняк, Е.П. Хижняк, Е.И. Маевский. Возможность применения миниатюрных инфракрасных камер нового поколения в медицинской диагностике 101

Л.Г. Агасаров, О.С. Давьян, Д.А. Еделев. Механизмы, эффективность и безопасность фармакопунктуры (обзор литературы) 110

Ю.Э. Русак, Ю.В. Башкатова, С.Н. Русак, Е.Н. Ефанова, М.Ю. Русак. Сравнительная оценка эффективности оксигенации кожи перфтораном и кислородсодержащими гелями 116

М.Р. Бузоева, В.Б. Брин. Некоторые эффекты сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии 121

А.А. Хадарцев, В.В. Платонов, Г.Т. Сухих, В.А. Дунаев, Д.А. Мелякова. Химический состав органического вещества травы репешка обыкновенного (приворот обыкновенный) (*argimonia eupatoria l.*, семейство розоцветных – *rosaceae*) 127

Е.В. Агафонова, Л.С. Круглова, М.А. Авагумян. Генетические маркеры розацеа 137

О.А. Егорова. Физиотерапевтические факторы в лечении больных *розацеа* (обзор литературы) 145

Л.С. Круглова, П.А. Колчева, Н.Б. Корчажкина. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне 155

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ОБЩЕГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ», посвященная 100-летию ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова, С.Н. Юхимец, О.Н. Тулаева, С.Н. Чемидронов, Ю.В. Мякишева. Сравнительные морфологические аспекты становления миометрия рогов и шейки матки крыс в постнатальном онтогенезе 164

Г.Н. Суворова, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова, А.В. Лямин, Е.Е. Круглов, П.А. Сухачев. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите 170

Т.П. Сатаева, И.В. Заднипряный. Изменения структуры миокарда беременных и новорожденных крыс в условиях гипобарической гипоксии 176

В.А. Шидин, В.Л. Янин, Ю.С. Спирина, Е.В. Морозова, И.М. Нефёдов, Д.Н. Гузенков, Г.С. Соловьев, О.Г. Соловьева. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы и дивергенция нефроногенеза на стадиях витального цикла первичной почки 181

Г.С. Соловьев, В.А. Шидин, И.В. Иванов, Ю.С. Спирина, Е.В. Морозова, Д.Н. Гузенков, И.М. Нефёдов. Механизмы метоpизиса при трансформации эпителия глоточной кишки у человека 188

Г.С. Соловьев, О.Г. Соловьева, О.Ф. Истомина, И.А. Голубева, В.А. Шидин, Е.В. Морозова, В.В. Матвиенко. Оптимизация учебного процесса на кафедре гистологии медицинского ВУЗа 194

Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, Е.Г. Драндрова, О.Ю. Кострова, А.А. Котелкина. Тучноклеточная популяция тимуса при канцерогенезе потомства самок со вторичным иммунодефицитом 199

С.В. Харченко. Пренатальный органогенез легких и блокада рецепторов ангиотензина 207

У.Е. Головачева, А.В. Кожевина, И.Е. Барабанов, А.В. Ткаченко, А.В. Хвастова. Особенности регенерации поврежденного нерва при местном воздействии диклофенака 213

Т.Н. Чекишева, Е.А. Хапилина, Е.Л. Жуков, Н.Н. Медведева. Морфологические изменения костей скелета экспериментальных животных после перорального приема гидрозолей наноалмазов 217

О.В. Шурыгина, А.М. Щелочков, Н.В. Сараева, О.В. Кулакова, С.З. Юлдашева. Новые методологические подходы в культивировании и молекулярной диагностике эмбрионов человека 222

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Ф.Р. Исмагилов, В.Е. Вавилов, Р.Р. Уразбахтин, Д.Р. Фаррахов. Динамическая модель коленного сустава 227

А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов. Распознавание объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов с использованием искусственных нейронных сетей 235

В.П. Фраленко, М.В. Хачумов, М.В. Шустова. Универсальный интерфейс врача-исследователя для когнитивной визуализации и интеллектуального анализа томографических данных в совмещенных режимах 242

А.В. Быков, Н.А. Кореневский, С.Н. Родионова, Е.В. Цымбал. Метод и нечеткая модель оценки динамики развития критической ишемии нижних конечностей 251

Н.А. Фудин, В.Е. Якунин, В.В. Полухин, С.В. Григорьева. Использование нейроэмуляторов в медицине и психофизиологии 258

В.В. Полухин, В.Е. Якунин, О.Е. Филатова, С.В. Григорьева. Принцип неопределенности биосистем в организации движений 265

О.Е. Филатова, А.Н. Инюшкин, А.Е. Баженова, С.В. Григорьева. Динамика биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках 275

В.М. Еськов, В.А. Хромушин, В.Ф. Пятин, В.В. Еськов. Хаос нейросетей мозга – основы его эвристической деятельности 284

В.М. Еськов, Н.А. Фудин, О.Е. Филатова. Организованный хаос в нейросетях мозга. Причины хаоса в движениях человека 292

С.А. Пархоменко, Т.И. Субботина, Е.А. Бойцова, И.И. Хрипина, Е.В. Цымбал. Оценка степени тяжести гангрены нижних конечностей на основе нечетких математических моделей 297

А.Н. Инюшкин, М.А. Филатов, С.В. Григорьева, И.Б. Булатов. Нейросети мозга и их моделирование с помощью нейроэмуляторов 304

А.Н. Инюшкин, Ю.М. Попов, Т.В. Гавриленко, Д.В. Горбунов, Ю.Ю. Королев. Однородность параметров движений в рамках термодинамики неравновесных систем *I.R.Prigogine* 315

А.Н. Инюшкин, В.М. Еськов, О.А. Мороз, О.А. Монастырецкая. Новые представления о гомеостазе и проблема выбора однородной группы 322

Т.Н. Пашовкин, Е.П. Хижняк. Контрастирование в ультразвуковой диагностке без применения контрастирующих препаратов 332

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Рецензия на монографию В.А. Карпина «Введение в теоретическую биологию. Принципы биологической организации» (УДК 57.01), М., 201. 341

Е.В. Дронова, С.Ю. Светлова. Сравнительный анализ показателей журналов «Вестник новых медицинских технологий», «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» и «Вестник российской академии медицинских наук» за 5 лет (2013-2017 г.) 344

На 1-й странице обложки: Юхансен Вигго. Светлое Рождество, 1891

CONTENTS **Page**

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

M.V. Kurkina, A.G. Avtandilov, Z.M. Ahilgova, Z.R. Dgioeva. Dynamics of morphofunctional changes in the heart and vascular system in the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction 8

S.A. Prilepa, A.V. Khatkina. Impact of carbohydrate metabolism decompensation on the development of acute cardiovascular diseases 17

I.Y. Dorozhenok. Psychoallergology (review) 23

O.V. Sizova, O.V. Radkov, E.K. Paramonova, L.N. Korichkina. Association of the aldosterone synthase, alpha-adducin, g-protein β3 subunit and β1-adrenergic receptor with chronic hypertension in pregnant women 30

M.A. Schlyakhova, V.A. Marijko, E.V. Kudryavtseva, M.S. Kazakov. Research of qualitative and quantitative characteristics of thrombotic growth of peripheral blood in the diagnostics of acute pancreatitis 37

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

T.E. Kazakova, I.D. Dimov, N.R. Karelina, I.S. Sesorova, A.D. Kashin, A.A. Mironov. Ultrastructure of the limbic enterocyte of the mouse intestinal villus in a state of relative functional rest 46

L.G. Agasarov, A.M. Vasilenko, S.A. Radzievskiy. Organizational and scientific aspects of acupuncture 51

S.V. Moskvin, D.A. Pritiko, E.Y. Sergeenko, E.N. Lukash, L.I. Gusev. A brief literature review and own clinical experience in preventing oral mucositis in children using low level laser therapy 58

T.N. Tsyganova, D.B. Kul'chickaya, T.V. Konchugova. Effectiveness of interval hypoxic training in gynecology 71

V.V. Pletnev, S.S. Yamnikova. Research of anti-viral action of the pletnev no. 1b drops (selenite) on influenza A and B viruses 77

I.F. Feshchenko, N.P. Sysoev, S.G. Bezrukov. The effectiveness of non-pharmacological treatment methods of inflammatory periodontal diseases on the background of artificial dental restorations 83

T.V. Chestnova, A.I. Makarchev, V.K. Frolov. Hyperviscosolic syndrome as a manifestation of multiple myeloma. difficulties of diagnostic search (practical case) 90

L.A. Merdenova, E.A. Takoeva, I.R. Tagaeva, M.I. Nartikoyeva. Characteristic of the general state of the body in terms of indicators of individual perception of time 96

L.N. Khizhnyak, E.P. Khizhnyak, E.I. Maevsky. The possibilities of using miniature infrared cameras a new generation for medical diagnostics 101

L.G. Agasarov, O.S. Davyan, D.A. Edelev. Mechanisms, efficiency and security of pharmacopuncture 110

Yu.E. Rusak, Yu.V. Bashkatova, S.N. Rusak, E.N. Efanova, M.Yu. Rusak. Comparative evaluation of the effectiveness of oxygenation and oxygen-containing gel and perfluorane for skin 116

M.R. Buzoeva, V.B. Brin. Cadmium sulfate effects in the conditions of experimental hypercalcemia 121

A.A. Khadartsev, V.V. Platonov, G.T. Sukhikh, V.A. Dunaev, D.A. Melyakova. Chemical composition of organic matter common agrimony (church steeples) (argimonia eupatoria l., rosaceae) 127

E.V. Agafonova, L.S. Kruglova, L.S. Avagumyn. Genetic markers of rosacea 137

O.A. Egorova. Physiotherapy factors for rosacea 145

L.S. Kruglova, P.A. Kolcheva, N.B. Korchazhkina. About modern methods of acne-scars correction 155

MATERIALS OF SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "GENERAL HISTOLOGICAL ASPECTS OF MODERN MEDICINE" devoted to the 100th anniversary of the Military State Burdenko Medical University

Yu.V. Grigoryeva, G.N. Suvorova, S.N. Iukhimetc, O.N. Tulaeva, S.N. Chemidronov, Yu.V. Myakisheva. Comparative morphological aspects of rats' uterus neck and horns myometrium formation in postnatal ontogenesis 164

G.N. Suvorova, Yu.V. Myakisheva, S.E. Katorkin, P.S. Andreev, O.E. Davydova, A.V. Lyamin, E.E. Kruglov, P.A. Suhachev. Histology and microbic landscape with ulcerative colitis 170

T.P. Sataieva, I.V. Zadnipryany. Changes in the myocardial structure of pregnant and newborn rats under the conditions of hypobaric hypoxia 176

V.A. Shidin, V.L. Yanin, Yu.S. Spirina, E.V. Morozova, I.M. Nefedov, D.N. Guzenkov, G.S. Solovyev, O.G. Solovyeva. Organotypic differentiation of the mesenchyme and the intermediate diverging neuronogenesis on the stages of the vital cycle of primary kidney 181

G.S. Solovyev, V.A. Shidin, I.V. Ivanov, Yu.S. Spirina, E.V. Morozova, D.N. Guzenkova, I.M. Nefedov. Mechanisms of methorizis in the transformation of the pharyngeal gut epithelium in humans 188

G.S. Solovyev, O.G. Solovyeva, O.F. Istomina, I.A. Golubeva, V.A. Shidin, E.V. Morozova, V.V. Matvienko. Optimization of the educational process at the department of histology of medical high school 194

G.Yu. Struchko, L.M. Merkulova, E.G. Drandrova, O.Yu. Kostrova, A.A. Kotelkina. Population of thymus mast cells in carcer genesis of the female generation of the rats with the secondary immunodeficiency 199

S.V. Kharchenko. Lungs prenatal organogenesis and angiotenzin receptors blockade 207

U.E. Golovacheva, A.V. Kozhevina, I.E. Barabanov, A.V. Tkachenko, A.V. Khvastova. Regeneration features of damaged nerve by the diclofenac (diclophenacum) local effects 213

T.N. Chekisheva, E.A. Hapillina, E.L. Zhukov, N.N. Medvedeva. Morphological changes in the bones of the skeleton in experimental animals obtained as a result of the oral intake of hydrosols of nanodiamonds 217

O.V. Shurygina, A.M. Schelochkov, N.V. Saraeva, S.Z. Yuldasheva, O.V. Kulakova. New methodological approaches in cultivation and molecular diagnostics of human embryons 222

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

F.R. Ismagilov, V.E. Vavilov, R.R. Urazbakhtin, D.R. Farrakhov. Dynamic model of the knee joint 227

A.N. Narkevich, K.A. Vinogrado. Object recognition on digital images of microscopic preparations using artificial neural networks 235

V.P. Fralenko, M.V. Khachumov, M.V. Shustova. Universal interface of the doctor-researcher for cognitive visualization and intellectual analysis of tomographic data in combined regimes 242

A.V. Bykov, N.A. Korenevskii, S.N. Rodionova, E.V. Tsymbal. The method and fuzzy model of assessment of dynamics of development of critical ischemia of lower extremities 251

N.A. Fudin, V.E. Yakunin, V.V. Poluhin, S.V. Grigorieva. The use of neuronal emulators in medicine and psychophysiology 258

V.V. Poluhin, V.E. Yakunin, O.E. Filatova, S.V. Grigorieva. Principle of uncertainty of biosystems in organization of movements 265

O.E. Filatova, A.N. Iniuskin, A.E. Bashenova, S.V. Grigorieva. The dynamics of muscles biopotentials under various static loads 275

V.M. Eskov, V.A. Khromushin, V.F. Piatin, V.V. Eskov. Chaos of the brain neural networks - the basis of its heuristic activity 284

V.M. Eskov, N.A. Fudin, O.E. Filatova. Dynamics of complex biosystems: an organized chaos in neural networks of the brain causes the chaos in human movements 292

A.S. Parkhomenko, T.I. Subbotina, E.A. Boytsova, I.I. Khripina, Ye.V. Tsymbal. Assessing the severity of gangrene of the lower extremities based on fuzzy mathematical models 297

A.N. Iniushkin, M.A. Filatov, S.V. Grigorieva, I.B. Bulatov. Neural brain networks and their modeling through neural emulators 304

A.N. Inyushkin, Yu.M. Popov, T.V. Gavrilenko, D.V. Gorbunov, Yu.Yu. Korolev. Homogeneity of movement parameters in the framework of the thermodynamics of non-equilibrium systems I.R.Priogine 315

A.N. Iniuskin, V.M. Eskov, O.A. Moroz, O.A. Monastiretskaya. New concepts of homeostasis and the problem of the selection of a homogeneous group 322

T.N. Pashovkin, E.P. Khizhnyak. The contrast in ultrasound diagnostics without the use of contrasting drugs 332

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

Review on the monograph V.A. Karpin “Introduction to theoretical biology. Principles of biological organization "(UDC 57.01), M., 2019 341

E.V. Dronova, S.YU. Svetlova. Comparative analysis of journals «Bulletin of new medical technologies», «Bulletin of new medical technologies. The electronic edition» and «Herald of the russian academy of medical science» for 5 years (2013-2017) 344

On the 1nd page of the cover: Johansen Viggo. Merry Christmas, 1891.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 8–16
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 8–16

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 612.13.14.17:616-092.6

ДИНАМИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

М.В. КУРКИНА, А.Г. АВТАНДИЛОВ, З.М. АХИЛЬГОВА, З.Р. ДЖИОЕВА

«Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 125993, Россия

Аннотация. Цель: оценить вклад возраста и стажа заболевания кардиоваскулярных заболеваний на динамику морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Материалы и методы. Обследовано 180 пациентов в возрасте от 20 до 80 лет имеющих коморбидные заболевания. Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от возраста. Всем обследованным выполнено эхокардиографическое исследование по стандартной методике, выполнен тест 6-минутной ходьбы. Методом осциллометрии оценивали эластические свойства артерий мышечного типа и состояние микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры).

Результаты. Во всех группах наблюдалось формирование концентрического типа гипертрофии левого желудочка, увеличение индекса объема левого предсердия и конечно-диастолического давления. В возрасте 40-49 лет наблюдалось резкое снижение податливости плечевой артерии. При оценке свойств мелких резистивных сосудов и прекапиллярного русла отмечалось увеличение общего периферического сопротивления и удельного периферического сопротивления с достоверностью различий между группами $p<0,05$.

Выводы. Клиническая картина сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса начинает манифестировать у пациентов в возрасте старше 50 лет. Развитию недостаточностью предшествуют структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла, артериальных сосудов и миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: микроциркуляция, сердечная недостаточность, коморбидные заболевания, возраст.

Введение. *Сердечная недостаточность* (СН) является распространенной проблемой среди *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ). По данным исследования ЭПОХА–О–ХСН примерно у 56-59% больных СН имелась нормальная *фракция выброса левого желудочка* (ФВ ЛЖ >50%) [2], которая определяется сегодня как *хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса* (ХСНсФВ). Характер симптомов, признаков и ее прогноз не отличается от ХСН со сниженной ФВ [10]. ХСН со сниженной ФВ рассматривается как «сердечный» синдром, связанный с повреждением миокардиальной ткани и ее фиброзом, при этом процесс распространяется от сердца к периферии, а ХСН с сохраненной ФВ является системным синдромом, который обусловлен накоплением факторов риска и сопутствующих заболеваний, которые приводят к системному провоспалительному состоянию, ухудшению эндотелиальной функции микрососудов, и тем самым изменению структуры сосудистой стенки, при этом процесс начинается с периферии сосудистой системы [16]. В последнее десятилетие, в единичных работах некоторых авторов отмечается, что развитию ХСН с сохраненной

ФВ предшествуют изменения микроциркуляции, связанные с изменениями структуры и функционального состояния сосудов, диаметр которых составляет меньше 100 мкм (артериолы) [1,9,14]. В сосудах микроциркуляторного русла осуществляется обмен веществ между кровью и тканями, поток крови утрачивает пульсирующий характер и происходит наибольшее снижение давления [14]. Более крупные сосуды мышечного и мышечно-эластического типов вовлекаются в процесс ремоделирования значительно позже. Ранние изменения сосудистой системы – снижение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла сопровождаются ростом давления, что приводит к нарушению активного расслабления миокарда, ухудшению податливости стенок ЛЖ и запуску механизмов его ремоделирования [4,14].

Основным инструментальным методом диагностики ХСН с сохраненной ФВ является эхокардиографическое определение соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (*E/A*). Однако некоторыми авторами отмечено, что исследуемые параметры не являются чувствительными и специфичными, так как ключевой пассивный компонент диастолы носит изменчивый характер из-за амплитуды допплеровских волн и зависит от ЧСС [16]. Вместе с тем, в последние годы, появилось определенное число экспериментальных работ, в которых утверждается, что диастолическая дисфункция – это состояние, которое не отражает изменение жесткости миокарда, основанное на изменении его внеклеточного матрикса и фиброза. Диастолическая дисфункция является следствием повышенной жесткости кардиомиоцитов из-за нарушения фосфорилирования титина, ответственного за эластичность кардиомиоцитов и предотвращение их гипертрофии [17]. По данным некоторых исследований было отмечено, что распространенность диастолической дисфункции увеличивается с возрастом, а ХСН с сохраненной ФВ является заболеванием пожилых людей [15]. В процессе старения происходят структурные и функциональные изменения сердца, увеличивается желудочково-артериальная жесткость и сосудистая дисфункция, в цитоплазме кардиомиоцитов снижается содержание Ca^{2+}, происходит десенсибилизация β-адренорецепторов [1,7]. При присоединении коморбидных заболеваний и увеличения возраста усиливается степень воспаления в сосудистой стенке, следствием чего является повышенная выработка свободных радикалов, снижается доступность оксида азота и содержания циклического гуанозинмонофосфата, что оказывает кумулятивное действие и запускает апоптоз кардиомиоцитов и миоцитов. Под действием этих процессов происходит компенсаторное ремоделирование, которое характеризуется изменением состава внеклеточного матрикса миокарда и средней оболочки артерий, также происходит нарушение в балансе *матриксных металлопротеиназ* (ММП) и их *тканевых ингибиторов* (ТИМП), снижается внеклеточная утилизация миокардиального коллагена, миоциты увеличиваются в размерах, развивается фиброз миокарда и сосудистой системы [10]. При гистологическом изучении структуры миокарда у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ отмечалась большая гипертрофия и жесткость кардиомиоцитов, чем у пациентов с ХСН со сниженной ФВ [5]. *Olson T.B., Borlaug B.* с соавт. (2010 г.) при исследовании периферических сосудов, у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, выявили нарушение эндотелиальной функции на микроциркуляторном уровне [6]. В 2015 году *S. Mohammed* с соавт. в клинике *Mayo* провела исследование аутопсийного материала пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, со сниженной ФВ и пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. При этом оказалось, что у первых было большее снижение плотности (обрезка, рарефикация) микрососудов сердца [13]. Вместе с тем никто не задавался вопросом, как ведет себя сосудистая сеть, кровоснабжающая медиальную часть артерий, относящаяся по сути к микроциркуляторному руслу. В работах *T. Luscher* (2017 г.) и *M.T. Waddingham* (2017 г.) было показано, что микроциркуляторное русло коронарных артерий играет ключевую роль в распределении кровотока по миокарду, а системная рарефикация микроциркуляторного русла влечет за собой формирование и прогрессирование ХСН с сохраненной ФВ [12,17].

Несмотря на многочисленные исследования ХСН с сохраненной ФВ механизм ее формирования и прогрессирования полностью не изучен. Помимо возраста и сопутствующих коморбидных состояний важное значение играет

дисфункция микроциркуляторного русла. Актуальной задачей является исследование и изучение совокупности факторов риска, и определение ведущего звена патогенеза ХСН с сохраненной ФВ.

Цель исследования – оценить вклад возраста и стажа заболевания (АГ, ожирения, СД и ХБП) на динамику морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании ХСН с сохраненной ФВ.

Материалы и методы исследования. Проведение одномоментного исследования выполнялось на базе терапевтического, кардиологического и эндокринологического отделений ГКБ им. В.В. Вересаева г. Москвы. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Всего было включено 180 пациентов в возрасте от 20 до 80 лет имеющих коморбидные заболевания (гипертоническая болезнь, ожирение, СД 2 типа, ХБП). Согласно основному и сопутствующим заболеваниям пациенты получали лекарственные препараты включающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антагонисты альдостерона, пероральные гипогликемические препараты группы производных сульфонилмочевины II поколения.

Критериями не включения в исследование были перенесенный инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения, нарушения ритма сердца и проводимости, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, психические и онкологические заболевания.

Для оценки структурного и функционального состояния миокарда выполняли *эхокардиографическое* (ЭХО-КГ) исследование. Определяли систолическую функцию ЛЖ, с целью выявления изменений геометрии левого желудочка рассчитывали *массу миокарда левого желудочка* (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ и *относительную толщину стенки* (ОТС) ЛЖ по формулам *R.B. Devereux* [8]. При том же ЭХО-КГ исследовании определяли объем левого *предсердия* (ЛП) и *индекс его объема* (ИОЛП). По соотношению пика скорости раннего диастолического наполнения (*E*, м/с) и максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (*e*`,м/с) определяли показатель, характеризующий конечно-диастолическое давление (*E/e*`) [3]. Для определения *функционального класса* (ФК) сердечной недостаточности проводился *тест шестиминутной ходьбы* (ТШХ).

Осциллометрическим методом были определены показатели, характеризующие эластические свойства артерий мышечного типа: *податливость плечевой артерии* (Парт, мл/мм рт.ст.), *податливость сосудистой системы* (ПСС, мл/мм рт.ст.), свойства мелких резистивных сосудов (артериол) – *общее периферическое сопротивление* (ОПС, дин*с*см$^{-5}$) и состояние прекапиллярного русла – *удельное периферическое сопротивление* (УПС, у.е.).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе *GraphPadPrism* 6.0. Данные в таблице представлены в виде *M*±*SD* (стандартного отклонения). Применялись параметрические и непараметрические методы, проведен – однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса и пост-хок тест по критерию Данна. Корреляционный анализ проводился по ранговому критерию Спирмена.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследованных групп, *n*=180

Показатели \ Группы	20-29 лет, *n*=25	30-39 лет, *n*=18	40-49 лет, *n*=26	50-59 лет, *n*=38	60-69 лет, *n*=43	70 и более лет, *n*=30
Возраст, лет	21,8±1,5	35,6±2,6	44,6±2,7	54,3±2,7	63,3±2,4	73,8±3,4
ИМТ, кг/м^2	39,3±2,8	38,7±8,5	38,6±6,2	36,6±4,6	35,7±5,2	34,2±5
Стаж ожирения, лет	12,3±2,5	13,5±6,8	12,3±6,6	12±6,9	11,4±7,2	10,2±7,2
САД, мм рт.ст.	155,5±3	158±3,2	163±2,9	166,1±3,2	168±2,3	171±6,1
ДАД, мм рт.ст.	89,8±4	91,5±3,2	91,3±1,5	93,6±2	93,9±2,2	95±3
Стаж ГБ, лет	6,3±2,1	9,5±6,5	11,6±6,1	12,2±6	17,4±7	21±9
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,8	4,4±0,4	6,7±1,1	7,6±2	8,2±1,9	8±2,1
СКФ, мл/мин/1,73м^2	88,8±5,2	92,2±6,1	87,9±5	50,9±5,8	46,7±5,2	43,9±7
Наличие сопутствующих заболеваний						
Гипертоническая болезнь	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ожирение	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Сахарный диабет	-	-	26,9%	50%	72 %	63,3%
Хроническая болезнь почек	-	-	19%	60,5 %	79 %	86,6%

Примечание: Данные представлены в виде *M*±*SD*.
ИМТ кг/м^2 – индекс массы тела; САД – *систолическое артериальное давление*, мм рт. ст.;
ДАД – *диастолическое артериальное давление*, мм рт. ст.; СКФ – *скорость клубочковой фильтрации*

Результаты и их обсуждения. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от возраста: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 и старше 70 лет. Ожирение и *гипертоническая болезнь* (ГБ) были выявлены во всех исследуемых группах. Пациенты первых двух групп имели признаки доклинической диастолической дисфункции ЛЖ. В третьей группе у 26,9% пациентов был *сахарный диабет 2 типа* (СД 2), у 19% были обнаружены признаки ХБП. В четвертой группе СД 2 был у 50% пациентов, у 60,5% была ХБП. В пятой группе у 72% пациентов был СД 2 и у 79% пациентов – ХБП. В шестой группе СД 2 был у 63,3% пациентов, а ХБП у 86,6% пациентов (табл. 1). У пациентов старше 40 лет были признаки метаболического синдрома (наличие трех критериев). В первой и второй группах имели место ГБ и ожирение III-IV степени, при этом, мы предположили, что у этих пациентов в последующие годы жизни будут сохраняться указанные факторы риска и соответственно, возможно присоединение остальных вышеуказанных коморбидных состояний.

Тест шестиминутной ходьбы был выполнен 155 пациентам (табл. 2).

Таблица 2

Показатели нагрузочной пробы и клинические данные пациентов исследуемых групп, *n*=155

Группы Показатели	20-29 лет, *n*=25	30-39 лет, *n*=18	40-49 лет, *n*=26	50-59 лет, *n*=33	60-69 лет, *n*=30	70 и более лет, *n*=23
Расстояние, м	580,2±48,4	553,2±29,9	419±83	394,9±104	313±76	244,1±79
ЧСС уд/мин., до теста	70,3±6,5	68,9±6,7	68,2±4,7	68,5±2,9	70±7,7	76,2±9,4
ЧСС уд/мин., после теста	120,4±12	118,2±4	114,2±3,7	120,2±6,1	116,5±6	114,2±8,2
ЧСС, прирост	49,9±14,3	49,2±6,6	46±7,4	51,5±7,3	44,4±11	35,6±10
ЧД в мин., до теста	15,7±0,9	15,2±0,7	15±0,4	15,6±0,7	15,9±0,6	16±0,8
ЧД в мин., после теста	23,8±1,4	23,5±1	23,5±0,9	23,3±1,7	25,5±1,2	26±1
Субъективные клинические ощущения						
Одышка	нет	нет	нет	36,3%	66,6%	100%
Сердцебиение	нет	нет	38,4%	52 %	83,3%	82,6%
Усталость	72%	66,6%	61,5 %	51,5%	96 %	100%

Примечание: Данные представлены в виде *M*±*SD*. ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту, ЧД – число дыханий в минуту

В первых трех возрастных группах жалобы на одышку отсутствовали, однако, у 72% пациентов из первой группы, 66,6% пациентов из второй и 61,5% пациентов из третьей групп отмечалась усталость, также 38,4% пациентов третьей группы отмечали сердцебиение, пройденная дистанция составила 419±83 м (I ФК). У пациентов старше 50 лет наблюдалось худшая переносимость физической нагрузки – в четвертой группе пройденная дистанция составила 394,9±104 м (I ФК) при этом 36,3% пациентов отмечали одышку (ЧД 23,3±1,7 в/мин), 52% пациентов сердцебиение (ЧСС 120,2±6,1 уд/мин) и 51,5% усталость. Пройденная дистанция пятой группы составляла 313±76 м, что указывало на II ФК сердечной недостаточности, одышка отмечалась у 66,6% пациентов (ЧД 25,5±1,2), сердцебиение у 83,3% (ЧСС 116,5±6 уд/мин) и усталость у 96%. У пациентов шестой группы диагностирован III ФК СН, дистанция составила 244,1±79 м, все пациенты предъявляли жалобы на утомляемость, сердцебиение беспокоило 82,6% пациентов (ЧСС 114,2±8,2 уд/мин) и одышку (ЧД 26±1 в минуту).

При проведении эхокардиографического исследования все пациенты имели нормальную ФВ ЛЖ (табл. 3).

При этом во всех группах наблюдалось увеличение *индекса массы миокарда* (иММ) с 106,2±16 г/м^2 в первой группе и до 132,9±13,4 г/м^2 в шестой группе с достоверностью различий $p<0,05$, относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) с 0,45±0,01 и до 0,54±0,05 ($p<0,05$), что свидетельствовало о формировании концентрического типа гипертрофии ЛЖ. Также, при увеличении возраста и стажа гипертонической болезни в каждой группе происходило значительное увеличение индекса объема ЛП: в первой группе ИОЛП составил 28,3±5,1 мл/м^2, а в шестой – 40,7±6,3 мл/м^2 с достоверность различий между группами $p<0,05$. С учетом выявленного у пациентов всех групп ЭХО-КГ признаков концентрического ремоделирования с последующим развитием концентрической гипертрофии ЛЖ можно утверждать, что указанный тип изменений сопровождается развитием выраженного фиброза миокарда с нарушением структуры и функции интерстициального матрикса. Это приводит к росту жесткости миокарда ЛЖ и значимому нарушению его расслабления. Указанное подтверждается изменением скорости движения фиброзного

кольца митрального клапана (*e`*), так если в первой и второй группах указанный параметр составил 0,10±0,002 м/с и 0,08±0,002 м/с соответственно, то в шестой группе он снизился до 0,05±0,001 м/с (p<0,05).

Таблица 3

Структурно-функциональные изменения миокарда и сосудов, *n*=180

Группы Показатели	20-29 лет, *n*=25	30-39 лет, *n*=18	40-49 лет, *n*=26	50-59 лет, *n*=38	60-69 лет, *n*=43	70 и более лет, *n*=30
ФВ,%	66,6±3,2	64,8±2,5	65,7±3,1	65,9±2,8	66,4±3,2	66,2±1,8
иММ, г/м^2	106,2±16,0 ‡§∫	114±11,7 ∫	116,1±13*#	125,9±13,3 ‡	130,4±19 §¶	132,9±13,4 ∫#
ОТС	0,45±0,01‡§∫†¥	0,51±0,07¥	0,50±0,03 †	0,53±0,07 ‡	0,54±0,06 §	0,54±0,05 ∫
Е`, м/с	0,10±0,002‡§∫†	0,08±0,002 ‡‖ ∫	0,06±0,001 †*	0,05±0,001 ‡‖	0,05±0,001 § ǂ*	0,05±0,001 ∫ ∫
Е/Е`	6,7±1,5‡§∫†	10,2±5,9‖ ∫	13,2±1,9 †#	13,7±1,9 ‡‖	15±1,5 §ǂ	15,7±1,9 ∫∫#
Индекс объема ЛП, мл/м^2	28,3±5,1‡§∫†	33,7±6,1 ∫	38,7±2,4 †	37,5±6,9 ‡	40±7,5 §	40,7±6,3 ∫∫
П арт, мл/мм рт.ст.	1,3±0,2 †‡§∫	1,1±0,09 ‖∫γ	0,66±0,3 †γ	0,54±0,3‡‖	0,41±0,3§ǂ	0,37±0,3 ∫γ
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,8±0,3 †‡§∫	1,9±0,3 ‖∫γ	1,1±0,3 †γ	1,1±0,3‡‖	0,9±0,3§ǂ	0,9±0,3 ∫γ
ОПС, дин	1521±240 ‡§∫	1429±120 ‖∫	1900±64 #	1952±251 ‡‖	1960±238 §ǂ ť	2182±272 ∫γ# ť
УПС, у.е.	43,4±14,7‡† § ∫	49,4±15	57,5±10†	57,4±9‡	61±15§	61±11∫

Примечание: Данные представлены в виде *M*±*SD*, проведен однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна. Различия считались достоверными при p<0,05. ФВ ЛЖ,% – фракция выброса левого желудочка; иММ ЛЖ, г/м^2 – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; *E`*, м/с – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана; *E/E`* – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; П арт мл/мм рт.ст. – податливость плечевой артерии; ПСС мл/мм рт.ст. – податливость сосудистой системы; ОПС дин – общее периферическое сопротивление; УПС у.е. – удельное периферическое сопротивление.
¥ достоверные отличия между 1 и 2 группами; † достоверные отличия между 1 и 3 группами; ‡ достоверные отличия между 1 и 4 группами; § достоверные отличия между 1 и 5 группами; ∫ достоверные отличия между 1 и 6 группами; γ достоверные отличия между 2 и 3 группами; ‖ достоверные отличия между 2 и 4 группами; ǂ достоверные отличия между 2 и 5 группами; ∫ достоверные отличия между 2 и 6 группами; * достоверные отличия между 3 и 5 группами; # достоверные отличия между 3 и 6 группами; *ť* достоверные отличия между 5 и 6 группами

С увеличением стажа ГБ и возраста пациентов отмечается повышение давление наполнения ЛЖ (*E/e`*), в первой группе он сохранялся в пределах нормальных значений (6,7±1,5), во второй группе он составлял 10,2±5,9, в третьей – 13,2±1,9, в четвертой – 13,7±1,9, в пятой – 15±1,5 и в шестой – 15,7±1,9. При исследовании эластичности сосудов мышечного типа наблюдалось резкое снижение податливости *плечевой артерии* (П арт.) в возрасте 40-49 лет. В первой группе она составила 1,3±0,2 мл/мм рт.ст., во второй – 1,1±0,09 мл/мм рт.ст., в третьей – 0,66±0,3 мл/мм рт.ст., в четвертой – 0,54±0,3 мл/мм рт.ст., в пятой – 0,41±0,3 мл/мм рт.ст. и в шестой – 0,37±0,3 мл/мм рт.ст. (достоверность различий p<0,05). В третьей группе (у пациентов 40-49 лет) начинала увеличиваться ОТС ЛЖ и снижалась податливость артериальных сосудов мышечного типа. Среди указанных показателей также выявлены достоверные корреляционные связи ОТС и П арт, мл/мм рт.ст. – R=-0,42, p<0,01, положительная корреляционная связь ОТС и возраста (R=0,50; p<0,01) и отрицательная корреляционная связь П арт. и возраста (R=-0,67; p<0,01). Податливость сосудистой системы (ПСС, мл/мм рт.ст.) планомерно снижалась с первой до шестой группы составляя 1,8±0,3 мл/мм рт.ст. и 0,9±0,3 мл/мм рт.ст., соответственно (достоверность различий p<0,05). При оценке свойств мелких резистивных сосудов и прекапиллярного русла отмечалось увеличение общего и удельного периферического сопротивления с достоверностью различий p<0,05, в первой группе ОПС составило 1521±240 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 43,4±14,7 у.е., во второй ОПС было 1429±120 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 49,4±15 у.е., в третьей ОПС – 1900±64 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 57,5±10 у.е., в четвертой – 1952±251 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 57,4±9 у.е., в пятой ОПС – 1960±238 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 61±15 у.е. и в шестой ОПС – 2182±272 дин*с*см$^{-5}$, УПС – 61±11 у.е. Также, на фоне ухудшений микроциркуляции у пациентов старше 40 лет отмечается снижение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (*e`*,м/с), что возможно свидетельствовало на начало формирования фиброза миокарда. Для изучения вклада сахарного диабета в морфофункциональные изменения мио-

карда и сосудов пациенты старше 50 лет были разделены на подгруппы в зависимости от наличия диагноза (табл. 4).

Таблица 4

Структурно-функциональные изменения миокарда и сосудов в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа, *n*=111

Группы / Показатели	Группа 1 (50-59 лет), *n*=38		Группа 2 (60-69 лет), *n*=43		Группа 3 (70 и более лет), *n*=30	
	Подгруппа 1.1	Подгруппа 1.2	Подгруппа 2.1.	Подгруппа 2.2.	Подгруппа 3.1.	Подгруппа 3.2.
Сахарный диабет	«+»	«-»	«+»	«-»	«+»	«-»
Глюкоза, ммоль/л	9,1±1,5	5,7±0,5	8,5±1,7	5,3±0,9	8,9±2	6±0,3
Стаж СД, лет	11,3±3,7	-	11,3±4	-	14,8±3,6	-
иММ, г/м^2	126,5±11,4	125,3±15,3	132,1±21,4	128,4±15,8	135,7±15	130,1±11,5
ОТС	0,55±0,08	0,52±0,05	0,55±0,06	0,53±0,06	0,56±0,07	0,52±0,02
E`, м/с	0,05±0,007	0,05±0,009	0,05±0,008	0,05±0,008	0,05±0,009	0,05±0,009
E/E`	14,4±2,2	12,8±0,9	14,9±1,6	15,1±1,4	16,7±2,2	15,1±1,6
Индекс объема ЛП, мл/м^2	38,5±8,3	36,6±5,4	41,6±8,5	38,6±6,3	43,8±7	38,2±4,4
П арт, мл/мм рт.ст.	0,51±0,34	0,56±0,3	0,32±0,32	0,52±0,35	0,29±0,2	0,46±0,3
ПСС, мл/мм рт.ст.	0,93±0,2 *	1,2±0,2 *	0,9±0,2	1±0,3	0,9±0,2	0,9±0,2
ОПС, дин	2062±231	1849±228	2002±273	1907±180	2265±307	2100±210
УПС, у.е.	58,1±11	56,8±8	64,7±18	56,5±9,4	61,7±13	60,1±10,6

Примечание: Данные представлены в виде *M*±*SD*.
* – достоверные различия между подгруппой 1.1 и 1.2 ($p<0,05$)

При наличии СД 2 типа с возрастом наблюдалось более прогрессивное снижение общей системной податливости и податливости плечевой артерии, также, отмечалось значимое увеличение показателей отражающих ухудшение кровотока на микроциркуляторном уровне (УПС и ОПС). Также было отмечено, что у пациентов с СД 2 типа в большей степени была выражена концентрическая гипертрофия миокарда, наблюдались более высокие цифры давления наполнения ЛЖ и индекса объема ЛП.

Для оценки вклада возраста и стажа заболевания в формирование ХСН с сохраненной ФВ был использован корреляционный анализ с расчетом парных коэффициентов корреляции. Были выявлены достоверные корреляционные связи зависимости возраста, стажа ГБ и СД 2 типа с миокардиальными и сосудистыми показателями. Отрицательная корреляционная связь скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (*e`*) со стажем ГБ – *R*=-0,4 ($p<0,01$) и СД – *R*=-0,25 ($p<0,01$), что свидетельствует в пользу формирования нарастающей с возрастом и стажем болезни жесткости миокарда. Показатель *E/e`* и индекс объема ЛП положительно коррелируют с возрастом (*R*=0,4; $p<0,01$), стажем гипертонической болезни (*E/e`* *R*=0,57; $p<0,01$, индекс объема ЛП *R*=0,42; $p<0,01$) и стажем сахарного диабета (*E/e`* *R*=0,43; $p<0,01$). Показатели, характеризующие микроциркуляторное русло также положительно коррелируют со стажем сахарного диабета (*R*=0,36; $p<0,01$). Корреляционных связей со стажем ожирения и указанными показателями выявлено не было.

Выводы:

1. Развитие СН с сохраненной ФВ и ее клинические проявления начинают манифестировать у пациентов в возрасте старше 50 лет, на фоне развития фиброза, гипертрофии миокарда и повышения КДД ЛЖ, что сопровождается снижением физической активности, одышкой, сердцебиением.

2. Развитию указанной картины предшествуют структурно-функциональные изменения микроциркуляторного русла, артериальных сосудов и миокарда ЛЖ. При этом, дебют этих изменений – разрежение капиллярного русла, снижение артериальной эластичности и повышение жесткости миокарда приходится на период 40-49 лет.

3. Дальнейшее прогрессирование заболевания и присоединение дополнительных коморбидных состояний при отсутствии адекватного терапевтического воздействия в последующие годы жизни, возможно, приведет к более выраженному падению артериальной и желудочковой эластичности и прогрессированию ХСН с сохраненной ФВ.

DYNAMICS OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE HEART AND VASCULAR SYSTEM IN THE FORMATION OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

M.V. KURKINA, A.G. AVTANDILOV, Z.M. AHILGOVA, Z.R. DGIOEVA

Russian Medical Academy of the Continuous Professional Education,
Barrikadnaya St., 2/11, Moscow, 125993, Russia

Abstract. The research purpose was to evaluate the contribution of age and length of the disease (hypertension, obesity, diabetes and CKD) to the dynamics of morphofunctional changes in the heart and vascular system in the formation of HF with preserved EF.

Materials and methods. 180 patients aged 20 to 80 years with comorbid diseases were examined. Patients were divided into 6 groups according to age. All examined had an echocardiographic study using a standard procedure. A 6-minute walk test was performed. The elastic properties of arteries of the muscular type and the state of the microcirculatory bed (arterioles, capillaries) were evaluated by the method of oscillometry.

Results. In all groups, a formation of a concentric type of LV hypertrophy, an increase in the LA volume index and end diastolic pressure was observed. At the age of 40-49 years, a sharp decrease in the compliance of the brachial artery was observed. When assessing the properties of small resistive vessels and the precapillary bed, an increase in total peripheral resistance and specific peripheral resistance was observed with a certainty of differences between groups $p < 0.05$.

Conclusions. The clinical picture of HF with preserved EF begins to manifest in patients over the age of 50 years. Development of HF with preserved EF is preceded by structural and functional changes in the microcirculatory bed, arterial vessels and myocardium of the LV.

Key words: microcirculation, heart failure, comorbid diseases, age.

Литература

1. Аушева Ф.И., Добрынина И.Ю., Мишина Е.А., Полухин В.В., Хадарцева К.А. Системный анализ суточной динамики показателей сердечно-сосудистой системы у больных при артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 4. С. 208–210.

2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // Журнал сердечная недостаточность.2011. Т. 12, №2. С. 63–68. DOI: 10.18087/rhfj.2011.2.1510.

3. Свищенко Е.П., Матова Е.А., Мищенко Л.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана // Артериальная Гипертензия. 2012. Т. 22, №2. С. 39–46.

4. Bharathi U., George T., Che P.C. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem // J Mol Cell Cardiol. 2015. Vol. 83. P. 73–87.

References

1. Ausheva FI, Dobrynina IYU, Mishina EA, Polukhin VV, KHadarceva KA. Sistemnyj analiz sutochnoj dinamiki pokazatelej serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nykh pri arterial'noj gipertenzii [System analysis of the daily dynamics of the cardiovascular system in patients with hypertension]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2008;4:208-10. Russian.

2. Belenkov YUN, Mareev VYU, Ageev FT. Istinnaya rasprostranennost' KHSN v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii (issledovanie EHPOKHA, gospital'nyj ehtap) [True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (EPOCH study, hospital stage)]. ZHurnal serdechnaya nedostatochnost'. 2011;12(2):63-8. DOI: 10.18087/rhfj.2011.2.1510. Russian.

3. Svishchenko EP, Matova EA, Mishchenko LA. Diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka u bol'nykh gipertonicheskoj bolezn'yu: vozmozhno-sti korrekcii s pomoshch'yu valsartana [Left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients: possibilities of valsartan correction]. Arterial'naya Gipertenziya. 2012;22(2):39-46. Russian.

4. Bharathi U, George T, Che PC. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem. J Mol Cell Cardiol. 2015;83:73-87.

5. Borbely A., Van der V.J., Papp Z., Bronzwaer J.G., Edes I., Stienen G.J., Paulus W.J. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure // Circulation. 2005. № 65. P. 774–781.

6. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S.P., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // J Am Coll Cardiol. 2010. Vol. 56. P. 845–854. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.

7. Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium // Circ Res. 2013. Vol. 113. P. 633–645. DOI: 10.1161/Circresaha.113.302254.

8. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19. P. 1550–1558. DOI.org/10.1016/0735-1097(92)90617.

9. Haykowsky M., Kouba E.J., Kitzman D.W. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction // Am J Cardiol. 2014. Vol. 113. P. 1211–1216.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.031.6.
DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.025.

10. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 391–399.
DOI: 10.1161/circulationaha.109.192065.

11. Kitzman D., Brubaker P., Morgan T., Stewart K., Little W. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction // Circ Heart Fail. 2010. Vol. 3. P. 659–667.
DOI: 10.1161/Circheartfailure.110.958785.

12. Luscher T.F. From epicardial coronary arteries to the coronary microcirculation: novel insights into a neglected issue // European Heart Journal. 2017. Vol. 38. P. 461–464. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx067/

13. Mohammed S.F., Hussain S. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction // Circulation. 2015. Vol. 131. P. 550–559.
DOI: 10.1161/Circulationaha.114.009625.

14. Pries A.R., Badimon L. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms

5. Borbely A, Van der V J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation .2005;6:774-81.

6. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2010;56:845-54. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.

7. Braunwald E. Research advances in heart failure: a compendium. Circ Res. 2013;113:633-45. DOI: 10.1161/Circresaha.113.302254.

8. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992;19:1550-8. DOI.org/10.1016/0735-1097(92)90617.

9. Haykowsky M, Kouba EJ, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Am J Cardiol. 2014;113:1211-6.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.031.6.
DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.02.025.

10. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119:391-99.
DOI:10.1161/circulationaha.109.192065.

11. Kitzman D, Brubaker P, Morgan T, Stewart K, Little W. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2010;3:659-67.
DOI: 10.1161/Circheartfailure.110.958785.

12. Luscher TF. From epicardial coronary arteries to the coronary microcirculation: novel insights into a neglected issue. European Heart Journal. 2017;38:461-4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx067/

13. Mohammed SF, Hussain S. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131:550-9.
DOI: 10.1161/Circulationaha.114.009625.

14. Pries AR, Badimon L. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms

and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation // Eur Heart J. 2015. Vol. 36(45). P. 3134–3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100.

15. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 194–202.

16. Roberto F., Michael B. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas // European Journal of Heart Failure. 2015. Vol. 17. P. 665–671. DOI: 10.1002/ejhf.30

17. Waddingham M.T., Paulus W.J. Microvascular Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Quest for Proof of Concept // Circulation. Heart Failure. 2017. Vol. 10. P. 264–268. DOI: 10.1161/Circheartfailure.117.004179.

18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. ACCF/AHA Guideline for the management of heart-failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62. P. 147–139. DOI: 10.1161/cir.0b013e31829e8776.

and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J. 2015;36(45):3134-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100.

15. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194-202.

16. Roberto F, Michael B. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. European Journal of Heart Failure. 2015;17:665-71. DOI: 10.1002/ejhf.30

17. Waddingham MT, Paulus WJ. Microvascular Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Quest for Proof of Concept. Circulation. Heart Failure: 2017;10:264-8. DOI: 10.1161/Circheartfailure.117.004179

18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B. ACCF/AHA Guideline for the management of heart-failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62:147-39. DOI: 10.1161/cir.0b013e31829e8776.

Библиографическая ссылка:
Куркина М.В., Автандилов А.Г., Ахильгова З.М., Джиоева З.Р. Динамика морфофункциональных изменений сердца и сосудистой системы при формировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброс // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 8–16.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 17–22
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 17–22

УДК: 616.379-008.64 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16092

ВЛИЯНИЕ ДЕКОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ВИДА САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА РАЗВИТИЕ ОСТРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

С.А. ПРИЛЕПА*, А.В. ХАТКИНА**

*Тульская областная больница №2 им. Л.Н.Толстого,
п/о Ясная Поляна, Щекинский район, Тула, 301214, Россия
**Тульский Государственный Университет, пр-т Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация: Несмотря на стремительный прогресс в изучении сахарного диабета, остается актуальным вопрос возникновения скрытых гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне приема препаратов сульфанилмочевины и инсулина, вызывающих развитие острых сердечно-сосудистых событий. Проведен анализ 30 историй болезни пациентов кардиологического отделения ГУЗ «Щекинская Районная Больница» в период с января по февраль 2018 года, поступивших по линии скорой медицинской помощи с остро возникшим сердечно-сосудистым событием и сопутствующим диагнозом «сахарный диабет 2 типа» или с впервые возникшими нарушениями углеводного обмена. Оценивалась взаимосвязь длительности течения сахарного диабета 2 типа, уровня глюкозы крови при поступлении, частоты гипогликемических состояний, уровня *HbA1c*, индекса массы тела и гендерной характеристики больных и вида сахароснижающей терапии с развитием сердечно-сосудистого континуума. Исследовались пациенты, находившиеся на монотерапии инсулином, метформином, препаратами сульфонилмочевины, а также на их комбинациях и на фоне диеты. Результаты исследования показали, что вид сахароснижающей терапии оказывает влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа и повышает риск возникновения внезапной смерти. Наибольшее число острых сердечно-сосудистых заболеваний возникло на фоне монотерапии инсулином и препаратами сульфонилмочевины в комбинации с метформином.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, препараты инсулина, препараты сульфонилмочевины, гликированный гемоглобин, сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, скрытые гипогликемические состояния.

Введение. *Сахарный диабет* (СД) на протяжении многих десятилетий остается ведущей проблемой не только эндокринологии, но и современного здравоохранения во всем мире, поскольку является коморбидным заболеванием, сочетаясь с патологией со стороны сердечно-сосудистой, нервной и мочевыделительной системы. Помимо стойкого нарушения углеводного обмена, это заболевание приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений.

В 2016 году были опубликованы результаты национального эпидемиологического наблюдательского исследования *NATION*. Данные этого исследования продемонстрировали, что распространенность СД 2 типа среди населения в возрастной категории 20-79 лет составляет 5,4%, при этом у 2,5% участников данного исследования СД был диагностирован ранее, а у 2,9% респондентов – впервые. Таким образом, 54% участников исследования имели СД 2 типа, но не знали о своем заболевании. Как следствие поздней диагностики СД, отсутствия своевременного лечения и не всегда тщательно подобранной сахароснижающей терапии у многих пациентов развиваются опосредованные СД осложнения (диабетическая ретинопатия, почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, синдром диабетической стопы) [2,3].

Макроангиопатии являются причиной смерти 80-87% больных с СД 2 типа: в 75% случаев причиной смерти является ИБС, а в остальных – инсульт и поражения периферических сосудов нижних конечностей. Во многих исследованиях было установлено, что распространенность ИБС среди больных СД в 2-4 раза выше, чем в общей популяции: частота ИБС у мужчин с СД в 2 раза выше, чем в общей популяции, а у женщин в 3 раза превышала частоту ИБС у лиц без нарушений углеводного обмена. Кроме того, известно, что показатели распространенности макроангиопатий при СД 2 типа значительно превышают таковые и при СД типа [6].

Многочисленная доказательная научная база позволила Американской кардиологической ассоциации причислить сахарный диабет

к сердечно-сосудистым заболеваниям. В рамках исследования *OASIS Study (Organization to Asses Strategies for Ishemic Syndromes)* было доказано, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков как у пациентов с сахарным диабетом без ИБС в анамнезе, так и у пациентов с ИБС, но без указания в анамнезе на СД [5,11].

В ходе исследования *UKPDS* выделены следующие факторы риска ИБС и ее основных осложнений у больных СД 2 типа (в порядке снижения значимости): – повышение уровня холестерина *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП); – повышение уровня диастолического артериального давления; – курение; – низкий уровень *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП); – повышение уровня *HbA1c* [4].

По результатам многих исследований была обнаружена прямая зависимость риска развития ИБС от уровня инсулина в крови у больных СД 2 типа. Именно уровень инсулинемии в большей степени, чем гликемия, связан с высоким риском развития ИБС у больных СД [6]. Стабильная декомпенсация углеводного обмена при СД 2 типа требует назначения сахароснижающей терапии и изменения образа жизни пациента. Назначение секретогенов (препаратов сульфонилмочевины) и инсулинотерапии у пациентов, имеющих компенсаторный гиперинсулинизм, гипогликемические состояния, возникающие на фоне увеличения инсулина в крови, повышает риск развития макрососудистых осложнений: *острый инфаркт миокарда*, *гипертонический криз*, *острый коронарный синдром* (ОКС), *фибрилляция предсердий*, стенокардия напряжения, *острое нарушение мозгового кровообращения* (ОНМК), *транзиторные ишемические атаки* (ТИА) и т.д.), резко увеличивая число экстренных госпитализаций.

Цель исследования – оценить влияние декомпенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии на развитие острых сердечно-сосудистых событий, повлекших экстренную госпитализацию в кардиологическое отделение.

Объекты и методы исследования. Проведен анализ 30 историй болезни кардиологического отделения ГУЗ «Щекинская Районная Больница» в период с января по февраль 2018 года, поступивших по линии скорой медицинской помощи с диагнозом гипертонический криз (13,3%), *фибрилляция предсердий* (27%), *острый инфаркт миокарда* (27%), ОКС без подъема сегмента *ST* (13,3%), другие нефатальные патологии сердца (стенокардия напряжения, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия – 20,3%) с сопутствующим диагнозом «СД 2 типа». У 100% пациентов в анамнезе имеется артериальная гипертония 3 степени 3 стадии с риском сердечно-сосудистых осложнений 4 с максимальным АД 250/130 мм.рт.ст. и избыток массы тела или ожирение 1-3степени (максимальный *индекс массы тела* (ИМТ) – 50,7 кг/м^2. В числе поступивших 33,3% мужчин и 66,7% женщин в возрасте от 56 до 83 лет.

За время стационарного лечения проводилось динамическое наблюдение больных: оценка АД, пульса, ЧСС, ЧДД, *SpO2*, ЭКГ; проводилось обследование пациентов с оценкой ЭКГ в динамике, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы; оценка динамики показателей общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы, углеводного обмена, *HbA1c*, гормонов щитовидной железы; проводилось лечение основной и сопутствующей патологии в полном объеме.

Результаты и их обсуждения. В табл. 1 представлены общие сведения, полученные при проведении анализа историй болезни.

Поступивших с диагнозом *острый инфаркт миокарда* было 8, из них 7 уже имели в анамнезе диагноз СД 2 типа, 1-имел повышение уровня гликемии выше 7 ммоль/л впервые. 3 из 8 пациентов (37,5%) поступили в отделение кардиологии в состоянии декомпенсации углеводного обмена с максимальным уровнем H*bA1c*=9,1%. У 7 из 8 пациентов (87,5%) в анамнезе имели место гипогликемические состояния с понижением уровня глюкозы крови до 3,9 ммоль/л. У 100% больных в анамнезе излишний вес и ожирение различной степени выраженности.

Четверо из 4 больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента *ST* поступили в кардиологическое отделение с уже имеющимся в анамнезе диагнозом СД 2 типа. Из них 3 испытывали гипогликемические состояния с уровнем глюкозы крови до 3,1 ммоль/л. 2 из 4 пациентов (50%) поступили в состоянии декомпенсации с максимальным уровнем *HbA1c*=11,6%. У 100% больных в анамнезе ожирение 1-3 степени.

Четверо из 4 больных с диагнозом *гипертонический криз* в анамнезе уже имели диагноз СД 2 типа, из них в состоянии декомпенсации с максимальным уровнем *HbA1c*=8,6% было двое. Ги-

погликемические состояния испытывали 100% больных с минимальным уровнем глюкозы крови до 2 ммоль/л. В анамнезе у каждого пациента излишний вес или ожирение до 2 степени.

Таблица 1

Общие данные по пациентам кардиологического отделения ГУЗ «ЩРБ» за период с января о февраль 2018 года с сопутствующим диагнозом сахарный диабет 2 типа

Показатель \ Сердечно-сосудистая патология		Острый инфаркт миокарда	ОКС без подъема сегмента *ST*	Гипертонический криз	Фибрилляция предсердий	Нефатальные сердечно-сосудистые осложнения
Количество		8	4	4	8	6
Наличие СД в анамнезе		7	4	4	4	6
Глюкоза крови при поступлении (ммоль/л)		9,7-24	7-20	7,9-24	8-20	10,2-18,5
HbA1c, %		5,7-9,1 *HbA1c*>8%-3	6,7-11,6, *HbA1c*>8%-2	6,5-8,6 *HbA1c*>8%-2	5,8-10,3 *HbA1c*>8%-3	7,2-8,2, *HbA1c*>8%-1
Гипогликемия		7	3	4	6	5
ИМТ, кг/м²		25-48	33-56,8	26,4-39	26-50,7	27,1-38,6
Пол исследуемых	м	3	1	1	4	1
	ж	5	3	3	4	5

Таблица 2

Вид сахароснижающей терапии у пациентов с остро возникшим сердечно-сосудистым событием

Показатель \ Сердечно-сосудистая патология	Острый инфаркт миокарда	ОКС без подъема сегмента *ST*	Гипертонический криз	Фибрилляция предсердий	Нефатальные сердечно-сосудистые осложнения	Всего
Терапия отсутствовала	1	-	-	4	-	5
Диета	-	-	-	1	-	1
Метформин	1	2	1	1	4	9
Метформин+Сульфанилмочевина	3	1	2	-	-	6
Сульфанилмочевина	-	-	-	1	-	1
ИИТ	3	1	1	1	1	7
ИИТ+Метформин	-	-	-	-	1	1

С диагнозом Фибрилляция предсердий доставлено 8 пациентов, 4 из которых ранее уже имели в анамнезе СД 2 типа, четверым диагноз установлен впервые за время стационарного лечения в кардиологическом отделении. В состоянии декомпенсации с максимальным уровнем *HbA1c*=10,3% доставлено 3 пациентов. 6 больных (75%) в анамнезе испытывали гипогликемические состояния с минимальным уровнем глюкозы крови до 3 ммоль/л. Среди больных с диагнозом *фибрилляция предсердий* были люди как с нормальной массой тела, так и с ожирением до 3степени.

Шестеро из 6 больных с нефатальными сердечно-сосудистыми патологиями имели в анамнезе СД 2 типа, причем один из них доставлен в отделение кардиологии в состоянии декомпенсации с уровнем *HbA1c*=8,2%. 5 из 6 больных (83,3%) испытывали гипогликемические состояния с уровнем глюкозы крови до 5 ммоль/л. У 100% больных в анамнезе избыток массы тела или ожирение 1-3 степени.

Согласно табл. 2, большинство больных с диагнозом *острый инфаркт миокарда* находились на интенсивной инсулинотерапии (37,5%) и на комбинированной терапии метформином и препаратами сульфонилмочевины (37,5%). ОКС без подъема сегмента *ST* наиболее часто возникал на терапии метформином (50%); *гипертонический криз* – на комбинации препаратов сульфонилмочевины + метформин; нефатальные сердечно-сосудистые события – на терапии метформином (66,6%), а *фибрилляция предсердий* одинаково часто на диете, терапии метформином, препаратами сульфонилмочевины и на интенсивной инсулинотерапии (по 25%).

В группе с диагнозом *острый инфаркт миокарда* – 1 человек, не принимавший ранее сахароснижающую терапию, имел впервые выявленные нарушения углеводного обмена; в группе с диагнозом *фибрилляция предсердий* таких больных – 4 (50%); в группе с ОКС без подъема *ST*, *гипертоническим кризом* и другими нефатальными сердечно-сосудистыми событиями все больные имели стаж СД 2 типа более 1 года.

100% больных имели в анамнезе либо избыток массы тела (30%), либо ожирение 1-3 степени по абдоминальному (смешанному) типу (70%). На этом основании можно сделать

вывод, что пациенты не соблюдали данные им рекомендации по изменению образа жизни и соблюдению низкокаллорийной диеты с высоким содержанием растительной клетчатки и ограничением потребления быстроусваиваемых углеводов и жиров.

Выводы. Таким образом, у больных кардиологического отделения ГУЗ «Щекинская районная больница» острое сердечно-сосудистое событие чаще всего возникло на интенсивной сахароснижающей терапии с применением монотерапии метформином (30%), инсулинотерапии (23,3%), метформина + препаратов сульфонилмочевины (20%), монотерапии препаратами сульфонилмочевины (3,3%), на комбинированной терапии с использованием инсулина и метформина (3,3%), на фоне диеты (3,3%) и на фоне отсутствия медикаментозной терапии СД (16,7%).

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что вид медикаментозного сахароснижающего воздействия оказывает влияние на развитие макрососудистых осложнений. Возникновение острых сердечно-сосудистых событий на фоне приема метформина, вероятно, связывается с его применением на фоне имеющихся у больных абсолютных противопоказаний к его приему. К таким состояниям относятся выраженная декомпенсация углеводного обмена, поражение паренхимы печени на фоне злоупотребления алкоголем, нарушение функции почек со снижением *скорости клубочковой фильтрации* (СКФ) <45 мл/мин, тяжелые анемии, хроническая сердечная, дыхательная недостаточность, перенесенный в недавнее время острый инфаркт миокарда или головного мозга. Так, по полученным данным при обследовании больных СД 2 типа в Москве и Московской области, более чем у 2/3 пациентов, получавших метформин, имелись противопоказания к его приему, а у 49% пациентов имелось одновременно несколько противопоказаний [10]. В Тульской области по анализу амбулаторных карт также выявлены случаи назначения метформина при наличии противопоказаний.

В результате стойкой декомпенсации углеводного обмена на фоне передозировки препаратами сульфонилмочевины и инсулина возникает существенный риск развития гипогликемических состояний. Считается, что при использовании препаратов сульфонилмочевины у больных СД 2 типа 10% зарегистрированных смертельных случаев обусловлены гипогликемическими эпизодами различной степени тяжести.

По данным регистра 2009/2010 *DiaRegis (Diabetes Treatment Pattern and Goal Achieverment in Primary Diabetes Care)*, среди 3741 пациентов с СД 2 типа, в возрасте старше 40 лет, находящихся на моно- или комбинированной гипогликемической терапии (не получающих инъекционный инсулин и его аналоги), у 909 (24,3%) пациентов были выявлены сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (18%), инсульт/транзиторные ишемические атаки (4,7%) и заболевания периферических артерий (6,1%). При этом было установлено, что в повседневной клинической практике у пациентов с сосудистыми заболеваниями риск развития гипогликемии был увеличен [1,9].

Снижение уровня глюкозы крови до 2,5 ммоль/л приводит к удлинению интервала *QT* и гипокалиемии, что повышает риск развития желудочковой аритмии и внезапной смерти [12]. Низкий уровень глюкозы крови вызывает спазм сосудов, увеличивает сердечный выброс и фракцию выброса левого желудочка, повышает АД, ЧСС, пульсовое давление. По данным некоторых исследований, гликемия является основной причиной развития немой ишемии миокарда, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти. При снижении уровня глюкозы крови фракция выброса левого желудочка и сердечный выброс увеличиваются более, чем на 20% [13]. В 2005 году проводились работы по изучению последствий от гипо- и гипергликемических состояний, и был сделан вывод, что при уровне гликемии <4,5 ммоль/л риск наступления летального исхода от инфаркта миокарда выше почти в 3 раза, чем при уровне гликемии >11 ммоль/л (22,6% против 8,7%) [14].

Заключение. Таким образом, при проведении анализа историй болезни кардиологического отделения ГУЗ «Щекинская районная больница» можно сделать вывод, что острые сердечно-сосудистые события развиваются на фоне скрытых гипогликемических состояний. Мотивация пациентов к изменению образа жизни и выполнению рекомендаций врача играют определяющую роль в эффективности терапии сахарного диабета и предотвращении макро- и микрососудистых осложнений. Необходимо крайне осторожно подходить к назначению секретагенов и инсулинотерапии у лиц с избыточной массой тела (состояние, соответствующее наличию гиперинсулинемии), с патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, дислипидемия, острый

инфаркт миокарда или головного мозга в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма). Строгое соблюдение рекомендаций по стартовым дозам и шагам титрации для препаратов сульфонилмочевины и инсулина с круглосуточным мониторингом гликемии, а также применение выводов данной работы в клинической практике снизит риск возникновения острых сердечно-сосудистых событий и снизит смертность больных с СД.

IMPACT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DECOMPENSATION ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE CARDIOVASCULAR DISEASES

S.A. PRILEPA*, A.V. KHATKINA**

*Tula Regional Tolstoy Clinical Hospital, Demyanov Str., 22, Tula, 300007, Russia
**Medical Institute, Tula State University, Tula, Boldin Str., 98, Tula, 300012, Russia

Abstract. Despite the rapid progress in the study of diabetes mellitus, the question of the occurrence of latent hypoglycemic conditions in patients with type 2 diabetes mellitus receiving sulfonylurea and insulin remains topical. It causes the development of acute cardiovascular events. The authors analyzed 30 case histories of patients in the cardiology department of the Shchekino Regional Hospital in the period from January to February 2018. These patients were admitted to the emergency medical service line with an acute cardiovascular event and a concomitant diagnosis of “type 2 diabetes mellitus” or with the first occurring disorders of carbohydrate metabolism. The relationship between the duration of type 2 diabetes mellitus, blood glucose level at admission, the frequency of hypoglycemic conditions, the level of HbA1c, body mass index and gender characteristics of patients and the type of sugar-reducing therapy with the development of cardiovascular continuum was assessed. Patients who were on monotherapy with insulin, metformin, sulfonylurea drugs, as well as on their combinations and on the background of a diet were studied. The results of the study showed that the type of glucose-lowering therapy affects the development of cardiovascular complications of type 2 diabetes and increases the risk of sudden death. The greatest number of acute cardiovascular diseases arose against the background of monotherapy with insulin and sulfonylurea drugs in combination with metformin.

Key words: type 2 diabetes, insulin preparations, sulfonylurea preparations, glycated hemoglobin, cardiovascular complications of type 2 diabetes, latent hypoglycemic state.

Литература

1. Ахмедова Э.Б., Тогузова З.А., Мамедов М.Н. Значение различного уровня глюкозы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. РФК, 2013. 76 с.

2. Бирюкова Е.В., Джаббар А., Елизарова С.В. Когда базальный инсулин неэффективен: стратегии интенсификации инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, №5. С. 363–373.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т.19, №2. С. 104–112.

4. Карпов Ю.А. Предупреждене макрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом с артериальной гипертонией // Российский медицинский журнал. 2003. №27. С. 1524.

References

1. Ahmedova EB, Toguzova ZA, Mamedov MN. Znachenie razlichnogo urovnya glyukozy v razvitii serdechno-sosudistyh zabolevanii i oslojnenii [The importance of different glucose levels in the development of cardiovascular diseases and complications]. RFK; 2013. Russian.

2. Biryukova EV, Djabbar A, Elizarova SV. Kogda bazal'nyi insulin neeffektiven: strategii intensifikacii insulinoterapii u pacientov s saharnym diabetom 2 tipa [When basal insulin is ineffective: strategies to intensify insulin therapy in patients with type 2 diabetes]. Saharnyi diabet. 2017;20(5):363-73. Russian.

3. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION) [Die voorkoms van tipe 2 diabetes onder die volwasse bevolking van Rusland (nasie)]. Saharnyi diabet. 2016;19(2):104-12. Russian.

4. Karpov YuA. Preduprejdene makrososudistyh oslojnenii u bol'nyh saharnym diabetom s arterial'noi gipertoniei [Preduprezhdene makrososudistyh complications in patients with diabetes mellitus with arterial hypertension]. Rossiiskii medicinskii jurnal.

5. Кондратьева Л.В. Барьеры для статинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и пути их преодоления // Российский медицинский журнал. 2017. №22. С. 4.

6. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2000. №2. С. 37–38.

7. Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №3. С. 120–125.

8. Ойноткинова О.Ш., Корниенко Е.А., Цукаева М.Р., Шкловский Б.Л. Роль окислительного стресса и реологических свойств крови при остром коронарном синдроме на фоне сахарного диабета у лиц опасных профессий // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 102–106.

9. Панькив В.И. Клинические аспекты гипогликемии как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // МЭЖ. 2011. №5. С. 92.

10. Старостина Е.Г. К вопросу о сердечно-сосудистой эффективности и безопасности метформина // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. №3. С. 42–43.

11. Fisher B.M. The effects of insulin-induced hypoglycaemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography // Diabetologia. 1987. Vol. 30. P. 841–845.

12. Lee S.P. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes // Diabetes 2004. Vol. 58. P. 1535–1542.

13. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. Impact og diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infraction: results of the OASIS (Organization tp Asses Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // Circulation. 2000. Vol. 102(9). P. 1014–1019.

14. Pinto D.S. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 1. P. 178–183.

2003;27:1524. Russian.

5. Kondrat'eva LV. Bar'ery dlya statinote-rapii u pacientov s saharnym diabetom 2-go tipa i puti ih preodoleniya [Barriers to statinoterapii in patients with diabetes mellitus type 2 and ways to overcome them]. Rossii-skii medicinskii jurnal. 2017;22:4. Russian.

6. Kudryakova SV, Suncov YuI. Makrososudistye oslojneniya pri saharnom diabete 2 tipa [Makrososudistye complications of type 2 diabetes mellitus]. Saharnyi diabet. 2000;2:37-8. Russian.

7. Makisheva RT, Subbotina TI. Morfolo-gicheskie izmeneniya v golovnom mozge belyh krys posle vvedeniya insulina na fone i posle stressa [Morphological changes in the brain of white rats after injection of insulin in the background and after stress]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. 2015;3:120-5. Russian.

8. Oinotkinova OSh, Kornienko EA, Cukaeva MR, Shklovskii BL. Rol' okisli-tel'nogo stressa i reologicheskih svoistv krovi pri ostrom koronarnom sindrome na fone saharnogo diabeta u lic opasnyh pro-fessii [The role of oxidative stress and blood rheology in acute coronary syndrome on the background of diabetes in individuals hazardous occupations]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. 2017;2:102-6. Russian.

9. Pan'kiv VI. Klinicheskie aspekty gi-poglikemii kak faktor riska serdechno-sosudistyh oslojnenii pri saharnom dia-bete 2-go tipa [Clinical aspects of hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular complications in diabetes mellitus type 2]. MEJ. 2011;5:92. Russian.

10. Starostina EG. K voprosu o serdechno-sosudistoi effektivnosti i bezopasnosti metformina [To the question of cardiovascular efficacy and safety of metformin]. Atmosfera. Novosti kardio-logii. 2015;3:42-3. Russian.

11. Fisher BM. The effects of insulin-induced hypoglycaemia on cardiovascular function in normal man: studies using radionuclide ventriculography. Diabetologia. 1987;30:841-5.

12. Lee SP. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes 2004;58:1535-42.

13. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC. Impact og diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infraction: results of the OASIS (Organization tp Asses Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. Circulation. 2000;102(9):1014-9.

14. Pinto DS. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2005;1:178-83.

Библиографическая ссылка:
Прилепа С.А., Хаткина А.В. Влияние декомпенсации углеводного обмена и вида сахароснижающей терапии на развитие острых сердечнососудистых событий // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 17–22. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16092

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 23–29
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 23–29

УДК: 616.89 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16241

ПСИХОАЛЛЕРГОЛОГИЯ
(обзор литературы)

И.Ю. ДОРОЖЕНОК

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Аннотация. Представлен обзор области психоаллергологии на модели псевдоаллергических состояний кожной локализации по типу хронической идиопатической крапивницы. Он включает историческую справку и затрагивает ассоциированные с кожной псевдоаллергией аспекты психонейроиммунологии, расстройства личности, различные психогенные факторы, психические расстройства. Анализ представленной литературы по пседвоаллергическим состояниям кожной локализации свидетельствует о необходимости их комплексной оценки с современных позиций психосоматической медицины. Эта позиция учитывает соматический и иммунологический статус, структуру личности пациента, соматоперцептивные акцентуации (психосоматическая конституция, основные типы реагирования на стресс, включая субъективно значимые психогенные факторы), а также коморбидные психические расстройства. Актуальность изучения темы обусловлена ростом распространенности данной патологии, которая сопровождается остро-выраженным дискомфортом, неэффективностью рутинной соматотропной терапии (включающей применение обширного арсенала лекарственных средств: от новейших антигистаминных препаратов до «тяжелой артиллерии» - системных глюкокортикостероидов), существенным снижением качества жизни и трудоспособности у социально активной части взрослого населения. При этом исследователи в области аллергологии рассматривают сложившуюся ситуацию как следствие недооценки личностных и психосоматических (прежде всего – стрессогенных) факторов в манифестации и динамике кожной аллергии.

Ключевые слова: психосоматика, психоаллергология, хроническая крапивница, псевдоаллергия, стресс, расстройства личности, посттравматические стрессовые расстройства, соматоперцептивные акцентуации, соматоформные расстройства, соматизированная депрессия.

Введение. В настоящем обзоре проблемы психоаллергологии рассмотрены не в традиционно широком диапазоне, включающем теоретические обоснования психосоматических корреляций в патогенезе бронхиальной астмы, нейродермита и ряда других соматических заболеваний, а в ограниченными пространством кожного покрова стойко персистирующими аллергическими проявлениями по типу крапивницы неясной этиологии, имеющими наибольшее клиническое сходство с хронической идиопатической крапивницей. *Хроническая идиопатическая крапивница* (ХИК) характеризуется частым или ежедневным проявлением волдырей на коже, сопровождающихся зудом, длительностью не менее 6 месяцев без явных причин, таких как собственно аллергические, аутоиммунные и физические факторы внешней среды. У большинства пациентов заболевание длится от нескольких месяцев до нескольких лет, после чего редуцируется самостоятельно.

Актуальность изучения темы обусловлена ростом распространенности данной патологии, сопровождающейся остро-выраженным дискомфортом, неэффективностью рутинной соматотропной терапии (включающей применение обширного арсенала лекарственных средств: от новейших антигистаминных препаратов до «тяжелой артиллерии» - системных глюкокортикостероидов), существенным снижением качества жизни и трудоспособности у социально активной части взрослого населения.

Историческая справка. Начиная с 19 века, когда австрийский ученый *Ferdinand Hebra* писал: «Мы по большей части остаёмся в неведении о причинах хронической крапивницы» [23], её этиология остаётся неясной для аллергологов и дерматологов 21 века. Большинство современных аллергологов считает, что хроническая крапивница провоцируется рядом «объективных» факторов: пищевые аллергены, аспирин и НПВС (нестероидные противовоспалительные препараты), лихорадка, аутоиммунные факторы, а также их сочетание. В руководстве по крапивнице 2009 года лишь вскользь утверждается, что «для эффективной коррекции процесса у некоторых пациентов стоит принимать во внимание психологические факторы» [24].

При этом исследователи в области аллергологии рассматривают сложившуюся ситуацию как следствие недооценки личностных и психосоматических (прежде всего – стрессогенных) факторов в манифестации и динамике кожной аллергии. По мнению *B.C. Broom* (2010), позиционирующему важность подбора индивидуальных психотерапевтических программ для пациентов с ХИК и сетующему на отсутствие структурированных исследований, сравнивающих эффективность медикаментозного (соматотропного) и психотерапевтического лечения, в первой половине 20 века, с появлением психоанализа, происходит открытие механизмов психологической защиты [6], а в 1940-х и 50-х годах возникает значительный интерес к взаимосвязи психодинамических и аллергических процессов [4].

С развитием иммунологии как клинической дисциплины в последние годы доминирует биомедицинская модель крапивницы. Разочарование в идеях психоанализа приводит к тому, что гипотеза психосоматической этиологии крапивницы (ассоциируемая исключительно с психоанализом) трактуется аллергологическим сообществом как маргинальная.

В то же время, еще в середине 20 века *J.H. Stokes* (1940) утверждал, что психологические факторы должны приниматься во внимание наряду с наследственными, физиологическими, бактериологическими, иммунологическими и другими патогенными и защитными факторами [21]. *D.T. Graham et.al.* [10] изучили 30 сходных клинических случаев крапивницы, имеющей четкую корреляцию между личностными особенностями, сосудистыми реакциями кожи и крапивницей.

Психонейроиммунология. Междисциплинарная группа испанских исследователей под руководством профессора *J. Montoro* в работе «Стресс и аллергия» (2009) [17] приводит основы биологического направления психодерматологии – психонейроиммунологии. Ответом организма на стресс, то есть угрозу существованию и удовлетворению потребностей, является мобилизация физиологических и психологических ресурсов, то есть, стресс характеризует дисбаланс между потребностями организма и возможностью их удовлетворения. Стрессовыми являются те ситуации, которые влекут за собой ощущение неконтролируемой опасности; отсутствие возможности осуществлять привычную деятельность; изменения в жизни, требующие личной адаптации; неопределенность, например, в случае принятия важного решения.

Вышеописанное состояние при персистенции приводит к хроническому стрессу, который воздействует на различные системы и органы. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что у группы лиц, имеющих наследственную предрасположенность, хронический стресс, с одной стороны, может способствовать появлению аллергии, с другой стороны, осложнять лечение уже имеющегося аллергического заболевания.

Степень активации нейроэндокринной системы в качестве начальной реакции на стресс, а также интенсивность и длительность ответа индивидуальна. Если стрессовая ситуация кратковременна (несколько часов или дней), то редко будут развиваться пагубные последствия. При хроническом стрессе адаптационные механизмы истощаются.

С точки зрения аллергологии, эффекты и последовательные события в центральной нервной, вегетативной нервной и иммунной системах тесно взаимосвязаны посредством нейротрансмиттеров, цитокинов и гормонов. ЦНС воздействует на иммунную систему с помощью медиаторов (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, глутаминовая кислота, γ-Аминомасляная кислота), нейропептидов (адренокортикотропный гормон, пролактин, вазопрессин, брадикинин, соматостатин, субстанция *P*, нейропептид *Y*, энкефалин, эндорфин), неврологических факторов роста (фактор роста нейронов) и гормонов (адреналин и кортикоиды). В свою очередь, иммунная система модулирует функции нервных клеток с помощью цитокинов (фактор некроза опухоли *α* (*TNF-α*), трансформирующий фактор роста- *ß* (*TGF-ß*), хемокины, интерферон и оксид азота. Большинство иммунных клеток имеют поверхностные мембранные рецепторы для нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов. Их активность соответственно может регулироваться через указанные рецепторы в результате прямого или опосредованного воздействия цитокинов, что вызывает активацию ЦНС.

Воздействие стрессовой ситуации приводит к активации гипоталамо-паравентрикулярного ядра, который секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон (*CRH*), и норадреналин продуцирующего центра - голубого пятна, который, в свою очередь, также активируется *CRH*. *CRH* активирует гипоталамо-гипофизарную ось, вызывая секрецию АКТГ передней долей гипофиза. Этот гормон, в свою очередь, активирует

секрецию кортикоидов коры надпочечников и катехоламинов (адреналина и норадреналина) мозгового вещества. С другой стороны, голубое пятно секретирует норадреналин, активирующий симпатическую нервную систему, а также высвобождает норадреналин в симпатические нервные окончания. Катехоламины и кортикоиды подавляют производство *IL*-12 (интерлейкин) с помощью антиген-представляющих клеток, которые являются основой *Th*1 (Т-хелпер) клеток в ответе индуцирующего стимула, в то время как кортикоиды оказывают непосредственное влияние на клетки *Th*2, увеличивая производство интерлейкинов *IL*-4, *IL*-10 и *IL*-13. Все это приводит к возникновению дисбаланса *Th*1 / *Th*2 в пользу *Th*2 клеточно-опосредованного ответа, с дисрегуляцией нейроиммунологических гомеостатических механизмов, вторичных для хронического стресса, который, в конечном счете, влияет на экспрессию цитокинов и вызывает «аллергическую» воспалительную реакцию.

Авторы приводят исследование детей и их семьи с историей атопии, с целью изучения влияния материнского стресса в первые 2-3 месяца жизни ребенка на иммунный ответ младенцев. Результаты показали, что раннее воздействие стресса может вызвать изменения в иммунном ответе среди восприимчивых детей – повышение *Th*2-опосредованного воспалительного ответа. Предположительно, хронический стресс матери с чрезмерной и устойчивой секрецией кортизола может повлиять на дифференцировку *Th*1 / *Th*2 как у плода, так и у новорожденного младенца, и способен увеличить восприимчивость к аллергическим заболеваниям у генетически предрасположенных лиц.

В исследованиях *H. Kimata* (2005) показано, что опыт с релаксацией, (прослушивание классической музыки, приятные переживания), примерно на 30 минут изменяют поведение иммунных клеток у пациентов с аллергией, по сравнению с привычным состоянием. Происходит преобразование ответа типа *Th*2 в ответ типа *Th*1, а также снижение ответа на аллергентест уколом и снижение активности нейротрофина. Те же авторы описали противоположную ситуацию, в которой пациенты с атопическим дерматитом подвергаются стрессовым ситуациям, таким как борьба с противником в видеоиграх в течение 2 часов, или повторные телефонные звонки с различными инцидентами в течение 30 минут. Здесь происходит повышение активности нейротрофинов, *Th*2 цитокина, нейропептида [12].

Личность. В работах, выполненных в русле психоанализа, искаженное формирование границы между Я и окружающей средой у ребенка считается источником возникающих впоследствии патохарактерологических нарушений, а также некоторых кожных и аллергических заболеваний. Широкое развитие получили модели личностной специфичности, делающие акцент на совокупности личностных черт, «специфичной» для ряда психосоматических симптомов. Изучение связи отдельных типов характера с соматическими нарушениями при атопическом дерматите велось в рамках концепций «констелляции личностных черт» Ф. Данбар (1943), «атопического больного» Ф. Александер (1950) и др.

C.S. Koblenzer (2004) считает, что специалисты в области психосоматики 1940-50-х годов были склонны «выискивать» определенные эмоциональные темы или «бессознательные конфликты личности», типичные для каждой болезни. Желание найти чистые, обобщенные, «ядерные» психодинамические и аффективные темы, характеризующие определенное физическое заболевание, было, по мнению автора, весьма редукционистским и слишком грубым, чтобы иметь пользу для конкретного пациента [13]. Консенсус Европейского общества психодерматологов в начале 21 века рассматривает кожу как орган, наиболее уязвимый для стрессогенного воздействия благодаря сочетанию ряда факторов: генетическая и конституциональная предрасположенность; эмоциональные воздействия, опосредуемые центральной нервной системой; интрапсихичесие процессы, включающие самооценку, индивидуальность, эротицизм; склонность к конверсии под влиянием психогений; социальная стигматизация.

Несмотря на распространенность попыток выделения единого профиля личности лиц с определенным типом кожной патологии, подобное видение остается упрощенным: на практике, не существует единого профиля «атопической», «аллергической» личности, которая реагировала бы идентичным образом на стресс, провоцируя кожное либо аллергическое заболевание.

В современных работах выделяются лишь отдельные личностные кластеры либо паттерны реагирования на стресс при крапивнице. Так, обсессивно-компульсивное и тревожное расстройства личности могут выступать в качестве предиспозиции как к крапивнице, так и психическим расстройствам по Оси *I*, под негативным воздействием механизмов совладания

со стрессовыми жизненными ситуациями или ведущих когнитивных нарушениях в виде неверного толкования различных событий, «не являющихся на самом деле стрессогеными» [22]. Пациенты с крапивницей оказались менее доминантными, более интрапунитивными и более невротичными, чем представители контрольной группы [14].

Несколько исследований использовали *NEO-Five Factor Inventory*, который создан для измерения «большой пятерки» черт личности: нейротизм, экстраверсия, поиск новизны, конформность, добросовестность. У пациентов с ХИК отмечался значительно более высокий уровень нейротизма [15] и более низкий уровень экстраверсии [8], чем у здоровых лиц. Группа турецких исследователей с помощью опросника *Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger)* у 70 пациентов с ХИК выявили более высокие показатели поиска новизны, расточительности и низкие - нерешительности, кооперативности, социального принятия, эмпатии, готовности помочь, сострадания, добродетельности/щепетильности и самостоятельности, чем у 60 здоровых субъектов группы сравнения [9].

Психогенные факторы. В целом ряде исследований середины прошлого века отмечалось влияние психогенных факторов на развитие крапивницы более, чем в половине случаев. *K. Czubalski и E. Rudzki* (1977) отмечают, что «фрустрирующие ситуации» ассоциированы в 80% случаев с дермографизмом и в 75% с адренергической крапивницей.

В современных работах уделяется большое внимание связи ХИК с *посттравматическим стрессовым расстройством* (ПТСР) на основании предположения, что после пережитой психотравмирующей ситуации у человека может развиться ПТСР, способное вызвать нарушения в функционировании иммунной системы. Последнее, в свою очередь, приводит к повышенной восприимчивости организма, способствуя обострению различных соматических заболеваний [5]. В ряде исследований в качестве отдельной клинической формы выделяется психогенная крапивница [19]. Полученные данные в работе А.А. Прибыткова, Е.А. Орловой (2014) свидетельствуют о возможности отграничения психогенной крапивницы от иных клинических форм хронической крапивницы по следующим критериям: манифестация кожных проявлений после психогении, высокий уровень тревожных расстройств, преобладание проявлений зуда над собственно кожными симптомами крапивницы, повышение концентрации субстанции *P* - биологического маркера (по мнению авторов) психогенной крапивницы [2].

В исследовании *Man Cheung Chung, Christine Symons, Jane Gilliam, Edward R. Kaminski* (2010) 100 пациентов с ХИК и 60 пациентов с аллергией (группа контроля) была продемонстрирована связь ХИК с ПТСР. 34% пациентов с ХИК и 18% с аллергией имели диагностические критерии ПТСР. Авторами сделан предварительный вывод о том, что кататимные травматические воспоминания и эмоции могут реализоваться через кожу, в частности проявляясь ХИК у некоторых пациентов, а также способствовать развитию коморбидных психических расстройств, которые в свою очередь связанны с ПТСР и чертами нейротизма. Психотравмирующие ситуации, перенесенные пациентами включали: внезапную смерть близкого человека, опасные для жизни травмы или болезни, жестокое обращение в детстве, физическое насилие во взрослом возрасте, серьезные аварии. Пациенты с ХИК и ПТСР значительно были больше подвержены стрессу (благодаря повышенному нейротизму), тяжелее переносили соматические заболевания, имели более высокий уровень тревоги и социальной дезадаптации, оказались значительно более интровертированными. ПТСР может увеличить риск развития различных идиопатических соматических расстройств, необъяснимых другими медицинским причинами, проявления которых часто ведут к снижению функционирования [7].

Madhulika A. Gupta, MD, Aditya K. Gupta (2012) в работе «Хроническая идиопатическая крапивница и посттравматическое стрессовое расстройство: нераспознанная коморбидность» приводят клинические случаи ХИК у пациентов с ПТСР, причинами которого выступали: повторное ограбление магазина, где работала пациентка 45 лет; конфликты с начальником двух пациенток 52 и 60 лет и с сожителем пациентки 35 лет, ассоциативно напомнившие о домашнем сексуальном насилии в детстве; вооруженное нападение на мужчину 38 лет, побывавшем в плену во время войны на Среднем Востоке (с локализацией аллергических высыпаний в местах старых шрамов от пыток в плену). У всех пациентов была диагностирована ХИК без выявленного соматического этиологического фактора. Также у всех пациентов удалось достигнуть ремиссии крапивницы после лечения ПТСР [11].

Коморбидные психические расстройства. В работе *Paul Matussek, Dorothee Agerer,*

Georg Seibt (1983) из 214 пациентов с аллергическими заболеваниями у 172 (49 мужчин, 123 женщины) пациентов выявлены депрессии (монополярная эндогенная, биполярная эндогенная, невротическая). Авторы приводят статистически обоснованные выводы: различные аллергические заболевания могут быть обусловлены более единообразными психодинамическими процессами, чем различные формы депрессий; монополярная депрессия увеличивает частоту аллергических расстройств не только у женщин, но и у мужчин, причем мужчины чаще страдают аллергической экземой [16].

Проведенное *K.* Preston обследование 1115 пациентов дерматологической клиники, выявило проявления депрессии у 70% пациентов с экземой и дерматитами и у 84% больных хронической крапивницей [18]. *F. Uguz*, B. *Engin, E. Yilmaz* (2008) из 89 пациентов с ХИК у 44 (49,4%) диагностировали по крайней мере одно расстройство по оси I: обсессивно-компульсивное расстройство (25,8%), большое депрессивное расстройство (13,5%), дистимия (9,0%), социофобия (9,0%) [22]. По данным немецких исследователей, среди пациентов с ХИК уровень коморбидности с психическими расстройствами составляет от 35 до 60%. Авторы, обследовав 100 пациентов с ХИК, у 48% выявили одно и более психическое расстройство. Наиболее распространенными были тревожные расстройства (30%), за ними шли депрессивные и соматоформные расстройства (по 17%), расстройство адаптации (4%), ПТСР (3%), злоупотребление алкоголем (3%), ипохондрия, ОКР (по 2%), алкогольная зависимость и злоупотребление ПАВ (по 1%). Среди расстройств тревожного спектра наиболее часто встречалась агорафобия (15%). Спектр депрессивных расстройств был представлен рекуррентным депрессивным расстройством и дистимиями, в то время как соматоформные расстройства включали соматизированные расстройства, соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы и недифференцированное соматоформное расстройство [20].

Заключение. Анализ представленной литературы по пседвоаллергическим состояниям кожной локализации свидетельствует о необходимости их комплексной оценки с современных позиций психосоматической медицины [3], учитывающей соматический и иммунологический статус, структуру личности пациента, соматоперцептивные акцентуации (психосоматическая конституция, основные типы реагирования на стресс, включая субъективно значимые психогении), а также коморбидные психические расстройства [1]. Накопленный за два десятилетия опыт работы психодерматологической группы в составе специалистов ведущих московских университетских клиник, научных и научно-практических центров дерматологического, аллергологического и психиатрического профиля, тесно сотрудничающих с авторитетными отечественными и зарубежными исследователями в области психосоматики, свидетельствует об эффективности междисциплинарного взаимодействия в диагностике и успешном купировании псевдоаллергических состояний кожной локализации, а также о перспективности серьезных научных разработок данного направления.

PSYCHOALLERGOLOGY
(review)

I.Y. DOROZHENOK

The Sechenov First Moscow State Medical University , Trubichkay Str., 8, Moscow, 119991, Russia

Abstract. A review of the field of psychoallergology on the model of pseudo-allergic conditions of skin localization by type of chronic idiopathic urticaria is presented. It includes historical background and covers aspects of psychoneuroimmunology, personality disorders, various psychogenic factors, mental disorders associated with skin pseudoallergy. The analysis of the literature on pseudo-allergic conditions of skin localization indicates the need for their comprehensive assessment from the modern standpoint of psychosomatic medicine. This position takes into account the somatic and immunological status, the patient's personality structure, somatoperceptual accentuation (psychosomatic constitution, the main types of stress response, including subjectively significant psychogenic factors), as well as comorbid mental disorders. The relevance of studying the topic is due to the increasing prevalence of this pathology, which is accompanied by acute discomfort, ineffective routine somatotropic therapy (including the use of an extensive arsenal of

drugs: from the latest antihistamine drugs to “heavy artillery” - systemic glucocorticosteroids) the active part of the adult population. At the same time, researchers in the field of allergology consider the current situation as a result of underestimation of personal and psychosomatic (first of all - stressful) factors in the manifestation and dynamics of skin allergies.

Key words: psychosomatics, psychoallergology, chronic urticaria, pseudoallergy, stress, personality disorders, PTSD, somatoperceptual accentuation, somatoform disorders, somatized depression.

Литература

1. Дороженок И.Ю. Психические расстройства. Новая косметология. «Косметика и медицина». Москва, 2018. С. 444–457.

2. Прибытков А.А., Орлова Е.А. Психогенная крапивница: вопросы диагностики и оптимизации терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 6. С. 21–26.

3. Смулевич А.Б., Иванов О.Л., Львов А.Н., Дороженок И.Ю. Психодерматологические расстройства. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2013. С. 406–413.

4. Abrahamson H.A. Psychodynamics and the allergic patient. Saint Paul and Minneapolis: The Bruce Publishing Company, 1948.

5. Altemus M., Dhabhar F.S., Yang R. Psychobiology of posttraumatic stress disorders: a decade of progress. In: Yehuda R, editor. Psychobiology of posttraumatic stress disorders: a decade of progress. Annals of the New York Academy of Sciences // Malden (Mass): Blackwell Publishing. 2006. Vol. 1071. P. 167–183.

6. Broom B.C. A reappraisal of the role of ‘mindbody’ factors in chronic urticaria // Postgrad Med J. 2010. Vol. 86. P. 365–370.

7. Chung M.C., Symons C., Gilliam J., Kaminski E.R. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria // Comprehensive Psychiatry. 2010. Vol. 86. P. 55–63.

8. Chung M.C., Symons C., Gilliam J., Kaminski E.R. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria // Compr Psychiatry. 2010. Vol. 51. P. 55–63.

9. Czubalski K., Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria // Dermatologica. 1977. Vol. 154. P. 1–4.

10. Graham D.T., Wolf S., Wolff H.G. Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions; their relevance to allergy // J Allergy. 1950.

11. Gupta M. A., Gupta A.K. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD) // An

References

1. Dorojenok IYu. Psihicheskie rasstroistva. Novaya kosmetologiya. «Kosmetika i medicina» [Mental disorders. New cosmetology. "Cosmetics and medicine»]. Moscow; 2018. Russian.

2. Pribytkov AA, Orlova EA. Psihogennaya krapivnica: voprosy diagnostiki i optimizacii terapii [Psychogenic urticaria: issues of diagnostics and therapy optimization]. Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika. 2014;6:21-6. Russian.

3. Smulevich AB, Ivanov OL, L'vov AN, Dorojenok IYu. Psihodermatologicheskie rasstroistva. Dermatovenerologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe [Psihodermatologicheskie disorder. Dermatovenerology. National leadership. Brief]. Moscow: GEOTAR-Medicina; 2013. Russian.

4. Abrahamson HA. Psychodynamics and the allergic patient. Saint Paul and Minneapolis: The Bruce Publishing Company; 1948.

5. Altemus M, Dhabhar FS, Yang R. Psychobiology of posttraumatic stress disorders: a decade of progress. In: Yehuda R, editor. Psychobiology of posttraumatic stress disorders: a decade of progress. Annals of the New York Academy of Sciences. Malden (Mass): Blackwell Publishing. 2006;1071:167-83.

6. Broom BC. A reappraisal of the role of ‘mindbody’ factors in chronic urticaria. Postgrad Med J. 2010;86:365-70.

7. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. Comprehensive Psychiatry. 2010;86:55-63.

8. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria. Compr Psychiatry. 2010;51:55-63.

9. Czubalski K, Rudzki E. Neuropsychic factors in physical urticaria. Dermatologica. 1977;154:1-4.

10. Graham DT, Wolf S, Wolff HG. Changes in tissue sensitivity associated with varying life situations and emotions; their relevance to allergy. J Allergy;1950.

11. Gupta MA, Gupta AK. Chronic idiopathic urticaria and post-traumatic stress disorder (PTSD). An

under-recognized comorbidity Clinics in Dermatology. 2012. Vol. 30. P. 351–354.

12. Kimata H. Brain-derived neurotrophic factor selectively enhances allergen-specifi c IgE production // Neuropeptides. 2005. Vol. 39(4). P. 379–383.

13. Koblenzer C.S. The psychiatric and psychophysiologic aspects of psychocutaneous disease: atopic dermatitis as a paradigm // Pediatric Dermatology. 2004. Vol. 21(3). P. 301.

14. Lyketsos G.C., Stratogos G.C., Tawil G. Hostile personality characteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia // Psychother Psychosom. 1985. Vol. 44. P. 122–131.

15. Ma L.H., Tang L.Y., Luo G.Y. A survey of psychosocial factors of psychosomatic diseases // Chin J Clin Psychol. 2002. Vol. 10. P. 266–269.

16. Matussek P., Agerer D., Seibt G. Allergic Disorders in Depressive // Comprehensive Psychiatry. 1983. Vol. 24. P. 25–34.

17. Montoro J., Mullol J., Jáuregui I., Dávila I., Ferrer M., Bartra J., A del Cuvillo, Sastre J., Valero A., Stress and allergy // Journal Investig Allergol Clin Immunol. 2009. Vol. 19. P. 40–47.

18. Preston K. Depression and skin disease // Med J Aus. 1969. Vol. 1. P. 326–332.

19. Sachdeva S., Gupta M., Amin S., Tahseen M. Chronic urticarial // Indian J Dermatol. 2011. Vol. 56(6). P. 622–628.

20. Staubach P., Dechene M., Metz M., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Zezula P., Eckhardt-Henn A., Maurer M. High Prevalence of Mental Disorders and Emotional Distress in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria // Acta Derm Venereol. 2011. Vol. 91. P. 557–561.

21. Stokes J.H. The personality factor in psychoneurogenous reactions of the skin // Arch Derm Syphilol. 1940. Vol. 42. P. 780–801.

22. Uguz F., Engin B., Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria // Psychosom Res. 2008. Vol. 64. P. 225–229.

23. Warin R.P., Champion R.H. Urticaria. London: W.B. Saunders Company Ltd, 1974.

24. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definiton, classification and diagnosis of urticaria // J Allergy. 2009. Vol. 64 (10). P. 1427–1443.

under-recognized comorbidity Clinics in Dermatology. 2012;30:351-4.

12. Kimata H. Brain-derived neurotrophic factor selectively enhances allergen-specifi c IgE production. Neuropeptides. 2005;39(4):379-83.

13. Koblenzer CS. The psychiatric and psychophysiologic aspects of psychocutaneous disease: atopic dermatitis as a paradigm. Pediatric Dermatology. 2004;21(3):301.

14. Lyketsos GC, Stratogos GC, Tawil G. Hostile personality characteristics, dysthymic states and neurotic symptoms in urticaria, psoriasis and alopecia. Psychother Psychosom. 1985;44:122-31.

15. Ma LH, Tang LY, Luo GY. A survey of psychosocial factors of psychosomatic diseases. Chin J Clin Psychol. 2002;10:266-9.

16. Matussek P, Agerer D, Seibt G. Allergic Disorders in Depressive. Comprehensive Psychiatry. 1983;24:25-34.

17. Montoro J, Mullol J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, A del Cuvillo, Sastre J, Valero A. Stress and allergy. Journal Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:40-7.

18. Preston K. Depression and skin disease. Med J Aus. 1969;1:326-32.

19. Sachdeva S, Gupta M, Amin S, Tahseen M. Chronic urticarial. Indian J Dermatol. 2011;56(6):622-8.

20. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M. High Prevalence of Mental Disorders and Emotional Distress in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. Acta Derm Venereol. 2011;91:557-61.

21. Stokes JH. The personality factor in psychoneurogenous reactions of the skin. Arch Derm Syphilol. 1940;42:780-801.

22. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Axis I and Axis II diagnoses in patients with chronic idiopathic urticaria. Psychosom Res. 2008;64:225-9.

23. Warin RP, Champion RH. Urticaria. London: W.B. Saunders Company Ltd; 1974.

24. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definiton, classification and diagnosis of urticaria. J Allergy. 2009;64(10):1427-43.

Библиографическая ссылка:
Дороженок И.Ю. Психоаллергология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 23–29. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16241

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 30–36
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 30–36

УДК: 618.3-06:616.1:575.162

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ, АДДУЦИНА, *β*3 СУБЪЕДИНИЦЫ *G*-БЕЛКА И *β*1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ

О.В. СИЗОВА, О.В. РАДЬКОВ, Е.К. ПАРАМОНОВА, Л.Н. КОРИЧКИНА

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170000, Россия

Аннотация. Хроническая артериальная гипертензия осложняет до 5% всех беременностей. Хроническая артериальная гипертензия является заболеванием в развитие, которого участвуют генетические факторы. Различные полиморфизмы генов могут являться факторами риска хронической артериальной гипертензии, однако единого мнения относительно этих данных нет. Целью исследования было изучение ассоциации полиморфизмов генов альфа-аддуцина (*ADD1*) (*G*460*W*), альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) (-344*T*/*C*), β3 субъединицы *G*-белка (*GNB3*) (*C*825*T*) и β1-адренорецептора (*ADRB1*) (*R*389*G*) с риском хронической артериальной гипертензии у беременных. Проведено исследование случай-контроль с участием 249 беременных, из которых 137 страдали хронической артериальной гипертензией и 112 в контроле. Распределение и частота полиморфизмов генов была исследована с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Установлена значимая ассоциация между генотипом *GW* (ОШ 2,15; 95% ДИ=1,06-4,37) и аллелем *W* (ОШ 2,01; 95% ДИ=1,02-3,95) полиморфизма *ADD1* (*G*460*W*) и аллелем *T* полиморфизма *GNB3* (*C*825*T*) (ОШ 1,60; 95% ДИ=1,05-2,43) и хронической артериальной гипертензией у беременных. Полиморфизмы генов *CYP11B2* (-344*T*/*C*) и *ADRB1* (*R*389*G*) не ассоциированы с риском хронической артериальной гипертензии у беременных.

Таким образом, генотип *GW* и аллель *W* полиморфизма *ADD1* (*G*460*W*) и аллель *T* полиморфизма *GNB3* (*C*825*T*) являются факторами риска хронической артериальной гипертензии у беременных и могут быть использованы в качестве маркеров прогноза и целей для проведения профилактических мероприятий у гипертензивных пациенток.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, полиморфизм генов, беременность.

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) осложняет до 5% беременностей, но ее распространенность может варьировать в зависимости от популяции и диагностических критериев заболевания. Важность проблемы ХАГ для акушерства и перинатологии связана с тем, что при сравнении с нормотензивными беременными, пациентки, страдающие ХАГ, в 5,7-7,1 раз чаще подвержены совокупному риску материнских осложнений и более чем двукратному увеличению неонатальной заболеваемости [17,20]. Кроме того, среди беременных с ХАГ высок риск тяжелой формы АГ и геморрагического инсульта [18].

С развитием ХАГ связывают множество средовых факторов, таких как ожирение, возраст, инсулинорезистентность, курение [10]. Однако подавляющее большинство женщин, находясь под влиянием этих факторов, не страдают ХАГ, а значит, генетическая предрасположенность играет важнейшую роль в развитии этого заболевания. С каждым годом продолжает пополняться круг генов-кандидатов, влияющих на риск ХАГ, таких как гены альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), аддуцина 1 (*ADD1*), β3 субъединицы *G*-белка (*GNB3*) и β1 – адренорецептора (*ADRB1*) [4]. Однако воспроизводимость результатов исследования монолокусных ассоциаций в различных популяциях оказывается невозможной [21]. В связи с этим остаются неизученными генетические механизмы наследования ХАГ.

Цель исследования – провести анализ ассоциации полиморфных локусов генов *CYP11B2*, *ADD1*, *GNB3* и *ADRB1* с риском ХАГ у беременных.

Материалы и методы исследования. Для анализа ассоциаций выделена группа из 134 беременных с ХАГ (основная группа) и группа из 110 беременных с нормальным уровнем АД (контрольная группа) из неродственных индивидуумов русской национальности, постоянно проживающих на территории Тверской области. Критерии включения в основную группу – верифицированная АГ (систолическое АД≥140 мм рт. ст. и/или диастолическое

АД≥90 мм рт. ст.), зарегистрированной до беременности или до 20-ой недели гестации.

Выделение тотальной геномной ДНК пациенток из цельной венозной крови проводили сорбентным методом в соответствии с протоколом изготовителя наборов для экстракции. Однонуклеотидные полиморфизмы -344T/C гена *CYP11B2* (*rs*1799998), *G*460*W* гена *ADD1* (*rs*4961), *C*825*T* гена *GNB3* (*rs*5443) и *R*389*G* гена *ADRB1* (*rs*1801253) типировали с помощью *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием набора праймеров и аллель-специфических гибридизационных зондов в соответствии протоколами изготовителя. Детектирующий амплификатор – система регистрации ПЦР ДНК «*ABI Prism*» 7500 («*Applied Biosystems*», США).

При проведении сравнений независимых выборок применяли критерий χ2 и *U*-критерий Манна-Уитни. Тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций в исследованиях случай – контроль выполнялись по критерию χ^2. Об ассоциации генотипов анализируемых полиморфных локусов генов с ХАГ судили по величине *отношения шансов* (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. Данные анализа клинических характеристик обследованных беременных в контрольной и основной группах суммированы в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика беременных контрольной группы и пациенток с ХАГ, (*n* (%), *Me* (*Q*1; *Q*3))

Признак	ХАГ, (*n*=134)	Контроль, (*n*=110)
Возраст, лет	29,4 (23,4; 41,2)	25,7 (19,8; 37,6)
Наследственность по АГ	43 (32,1%)*	10 (9,1%)
Индекс массы тела, кг/м2	30,8 (29,0; 34,6)*	27,5 (24,8; 30,2)
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,3 (141,8; 148,2)*	116,7 (108,5; 128,8)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,7 (90,5; 97,6)*	78,7 (83,9; 68,2)
Преэклампсия	14 (10,4%)*	0
Синдром задержки роста плода	37 (27,6%)*	2 (1,8%)
Кесарево сечение	48 (35,8%)*	12 (10,9%)
Естественные роды	86 (64,2%)*	98 (89,1%)
Вес новорожденных, г	2878,1 (2490,3; 3134,7)*	3378,5 (3124,3; 3828,2)

Примечание: * – различия значимы между группами (по критерию χ2 или *U*-критерию Манна-Уитни)

Таблица 2

Анализ ассоциации локусов генов регуляторов метаболизма натрия с предрасположенностью к ХАГ

Генотипы и аллели	Контроль (*n*=110)	ХАГ (*n*=134)	*p* (*HWE*)	χ2 (*p*)	ОШ (95% ДИ)
Локус -344T/C гена *CYP11B2*					
Генотип CC	38 (34,5%)	42 (31,3%)	0,17/0,69	1,18 (0,55)	0,86 (0,51-1,48)
Генотип CT	45 (40,9%)	64 (47,8%)			1,32 (0,79-2,20)
Генотип TT	27 (24,5%)	28 (20,9%)			0,81 (0,44-1,48)
Аллель C	0,550	0,552		0,00 (0,96)	1,01 (0,71-1,44)
Аллель T	0,450	0,448			0,99 (0,69-1,42)
Локус *G*460W гена *ADD1*					
Генотип *GG*	97 (87,5%)	104 (77,4%)	0,43/0,13	4,65 (0,10)	0,46 (0,23-0,94)
Генотип *GW*	13 (12,5%)	30 (22,6%)			2,15 (1,06-4,37)
Генотип *WW*	0	0			-
Аллель *G*	0,941	0,888		4,20 (0,040)	0,50 (0,25-0,98)
Аллель *W*	0,059	0,112			2,01 (1,02-3,95)

Примечание: *p* (*HWE*) – значимость соответствия равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ^2 для контролей/случаев; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Значимых различий по возрасту между группами нами не установлено. Хотя есть данные, что в возрасте 18-29 лет у 1-4% женщин беременность протекает на фоне ХАГ, тогда как в 30-39 лет уже у 5-15% пациенток [14]. Беременные с ХАГ чаще имели отягощенную наследственность по АГ (χ^2=4,05, *p*<0,05), а так же характеризовались значимо большим индексом массы тела (*Z*=2,02, *p*=0,043), что согласуется с мнением других авторов [13]. Клинические систолическое и диастолическое АД в группе с ХАГ очевидно значимо превосходили таковые в контроле (*Z*=2,01, *p*=0,043 и *Z*=2,05, *p*=0,038). Специфическая для гестации форма АГ (преэклампсия) отмечена только у исходно гипертензивных беременных (χ2=18,58, *p*<0,01). Кроме того, частота синдрома задержки роста плода и оперативных родов значимо чаще отмечалось у беременных с повышенным АД (χ2=9,22, *p*<0,01 и χ^2=4,33, *p*<0,05).

Результаты ассоциативного анализа полиморфных маркеров структур, регулирующих метаболизм натрия (полиморфизмы -344T/C гена *CYP11B2* и *G*460*W* гена *ADD1*), с ХАГ представлены в табл. 2.

Распределение частот генотипов поли-

морфизмов -344T/C гена *CYP11B2* и *G*460*W* гена *ADD1* соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Полиморфизм *G*460W гена *ADD1* ассоциирован с ХАГ, т.к. различия частот генотипов и аллелей между группами оказалось значимыми. Носительство генотипа *GW* увеличивает в 2,15 раза риск ХАГ, а гомозиготный генотип *GG* – протективный в отношении ХАГ. Один вариантный аллель *W* в генотипе повышает риск развития заболевания в 2,01 раза, а минорный аллель *G* полиморфизма *G*460*W* гена *ADD1* обладает защитным эффектом с точки зрения ассоциации с ХАГ (ОШ=0,52).

Полиморфный локус *G*460*W* гена *ADD1* оказался ассоциированным только с риском ХАГ, что указывает на роль нарушения тубулярной реабсорбции натрия в патогенезе этого заболевания. В этой связи в литературе отмечается, что мутантный аллель локуса *G*460*W* гена *ADD1* кодирует альфа-аддуцин, увеличивающий активность Na^+/K^+-АТФазы в эпителии почечных канальцев, что сопровождается повышенной реабсорбцией натрия и является важным фактором повышения АД [12]. В популяции русских локус *G*460*W* гена *ADD*1 увеличивает риск развития гипертонической болезни, а в ассоциации с факторами среды генотип 460*GW* этого гена увеличивает вероятность заболевания ХАГ выше более чем в 2 раза [6]. Важно отметить, что сайт *G*460*W* гена *ADD*1 находят ассоциированным с АГ у индивидуумов русской популяции только женского пола [4].

Статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей локуса -344*T/C* гена *CYP11B2*, между группами пациенток с ХАГ и беременными контрольной группы не установлено. Однако в клинико-генетических исследованиях показано, что повышение АД ассоциировано с аллелем *T* и генотипом *TT* сайта -344*T/C* гена *CYP11B2*, а в составе гаплотипов риска аллель *T* этого сайта увеличивает риск АГ у женщин фертильного возраста в 4,15 раза [5,16]. С другой стороны, в популяции русских выявлен протективный эффект аллеля *C* этого локуса, снижающего риск заболевания в 4 раза [4]. Тогда как у белорусов локус -344*T/C* гена *CYP11B2* не связан с ХАГ [8].

Распределение частот генотипов полиморфизмов генов симпатической нервной системы и внутриклеточных сигнальных структур (*C*825*T* гена *GNB3* и *R*389*G* гена *ADRB1*) соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (табл. 3).

Распределение частот аллелей полиморфного локуса *C*825*T* гена *GNB3* значимо различается в выборке беременных с ХАГ по отношению к контрольной группе, т.к. у гипертензивных женщин отмечается увеличение доли минорного аллеля *T* и уменьшение доли аллеля *C* при сравнении с таковой среди нормотензивных беременных. В этой связи аллель *T* увеличивают риск ХАГ в 1,60 раза.

Таблица 3

Анализ ассоциации локусов генов симпатической нервной системы и внутриклеточных сигнальных структур с ХАГ

Генотипы и аллели	Контроль (*n*=110)	ХАГ (*n*=134)	*P* (*HWE*)	$\chi2$ (*p*)	*OR* (95% *CI*)
Полиморфизм *C*825*T* гена *GNB3*					
Генотип CC	71 (64,5%)	69 (51,5%)	0,67/0,27	4,54 (0,10)	0,58 (0,35-1,00)
Генотип CT	33 (30,0%)	52 (38,8%)			1,48 (0,87-2,53)
Генотип TT	6 (5,5%)	13 (9,7%)			1,70 (0,62-4,70)
Аллель C	0,795	0,709		4,80 (0,03)	0,63 (0,41-0,95)
Аллель T	0,205	0,291			1,60 (1,05-2,43)
Полиморфизм *R*389*G* гена *ADRB1*					
Генотип *RR*	59 (53,6%)	87 (64,9%)	0,46/0,10	2,78 (0,10)	1,60 (0,96-2,68)
Генотип *RG*	41 (37,3%)	38 (28,4%)			0,67 (0,39-1,14)
Генотип *GG*	10 (9,1%)	9 (6,7%)			0,72 (0,28-1,84)
Аллель *R*	0,723	0,791		3,09 (0,08)	1,45 (0,96-2,20)
Аллель *G*	0,277	0,209			0,69 (0,45-1,04)

Примечание: *p* (*HWE*) – значимость соответствия равновесию Харди-Вайнберга по критерию χ^2 для контролей/случаев; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Протективным эффектом с точки зрения ассоциации с ХАГ обладает аллель *C* (ОШ=0,63). Дополнительно проведен расчет доминантной модели наследования для полиморфизма C825T гена *GNB3* (генотип *CC* против генотипов *CT*+*TT*). Установлено, что носительство генотипов с аллелем T ассоциировано с увеличением риска ХАГ, т.к. ОШ=1,71 с 95% ДИ (1,02-2,88) при χ^2=4,21, p=0,040. В этой связи показано, что в случае замены остатка *C* на *T* в положении 825 в гене *GNB3* кодируется *G*-белок, обладающий усиленной трансдукцией, в этой связи аллель *T* этого локуса может быть связан с повышенным АД [21].

В наиболее актуальном мета-анализе, включавшем 63 729 респондентов, показано,

что локус *C825T* гена *GNB3* ассоциирован с АГ во всех моделях наследования, но только у европейцев [14]. В одной российской популяции АГ без поражения органов-мишеней и ассоциируются с аллелем *T* полиморфизма гена *GNB3* [11]. Однако в двух других выборках российских респондентов локус *C825T* гена *GNB3* не влиял на величину риска ХАГ и уровень АД [3]. Важно отметить, что аллель *T* является рисковым для преэклампсии независимо от состава исследуемой популяции, а так же связан с ожирением у беременных с ХАГ [2].

При исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *R389G* гена *ADRB1* в группах беременных с ХАГ и без таковой статистически значимых различий получено не было. Однако для отдельных популяций России гомозиготы *RR* полиморфного маркера *R389G* гена *ADRB1* характеризовались более высокими показателями частоты сердечных сокращений и АД при наибольшей корреляции у больных с ожирением, чем носители генотипов с аллелем *G*. [1,7]. В результате мета-анализа по популяции Китая (132034 респондента) получены данные аналогичные выборкам России, когда генотип *RR* локуса *R389G* гена *ADRB1* ассоциирован с увеличением риска артериальной гипертензии [18]. Возможно, это связно с тем, аллель *R* связана с более высокой активностью бета β1-адренорецепторов, большим уровнем АД и частоты сердечных сокращений, активности ренина в ответ на взаимодействие с агонистами [9].

Проведен анализ влияния монолокусных и дилокусных ассоциаций анализируемых полиморфных локусов генов на риск поражения органов-мишеней среди беременных с ХАГ (гипертрофии левого желудочка сердца). Интересным оказался факт, что значимым оказалась только дилокусная комбинация – *R389G ADRB1* (*RR*)×-*344T/C CYP11B2* (*TT*) молекулярные варианты полиморфизмов которой не оказали влияния на риск ХАГ при монолокусном анализе. Так среди 26 беременных с ХАГ и гипертрофией левого желудочка сердца носителей указанной комбинации оказалось 9 (34,6%), а у 108 гипертензивных беременных без поражения органа-мишени – 11 (10,2%). В этой связи указанная комбинация генотипов риска увеличивает вероятность гипертрофии левого желудочка сердца в 4,66 раза (ОШ=4,66 95%ДИ (1,68-12,95)).

Проводился ассоциативный монолокусный и дилокусный анализ полиморфизмов –*344T/C* гена *CYP11B2*, G460W гена *ADD1*, *C825T* гена *GNB3* и R389G гена *ADRB1* с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами у беременных с ХАГ. Однако значимого влияния на указанные показатели изучаемые локусы генов не оказали.

Выводы:

1. Установлена значимая ассоциация между генотипом *GW*, аллелем *W* полиморфизма *ADD1* (*G460W*) и аллелем *T* полиморфизма *GNB3* (*C825T*) с риском ХАГ у беременных.

2. Полиморфные локусы генов *CYP11B2* (-*344T/C*) и *ADRB1* (*R389G*) на риск ХАГ у беременных не влияют.

3. Дилокусная комбинация генотипов *R389G ADRB1* (*RR*)×-*344T/C CYP11B2* (*TT*) ассоциирована с повышенным риском гипертрофии левого желудочка при ХАГ у беременных.

ASSOCIATION OF THE ALDOSTERONE SYNTHASE, ALPHA-ADDUCIN, G-PROTEIN β3 SUBUNIT AND β1-ADRENERGIC RECEPTOR WITH CHRONIC HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

O.V. SIZOVA, O.V. RADKOV, E.K. PARAMONOVA, L.N. KORICHKINA

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

Abstract. Chronic hypertension (CH) complicates around 5% of all pregnancies. CH is a complex disease in which genetic factors are involved in its genesis. The genetic variant of the different gene polymorphisms has been described as a risk factor for CH, but with controversial results. The research purpose was to evaluate the association of alpha-adducin (*ADD1*) (G460W), aldosterone synthase (*CYP11B2*) (-344T/C), G-Protein β3 subunit (*GNB3*) (C825T) and β1-adrenergic receptor (*ADRB1*) (R389G) gene polymorphisms with the CH risk in pregnant women. A case-control study with 249 pregnant women was performed, including 137 individuals with CH and 112 controls. The distribution and frequencies of gene polymorphisms were determined by real time polymerase chain reaction. In our study, we found a significant association between the genotype GW (OR 2.15; 95% CI=1.06-4.37) and W allele (OR 2.01; 95% CI=1.02-3.95) of *ADD1* (G460W) (OR 2.01; 95% CI=1.02-3.95), T allele of *GNB3* (C825T) (OR 1.60; 95% CI=1.05-2.43) gene polymorphisms

and CH in pregnant women. There was no evidence indicating that the *CYP11B2* (-344T/C) and *ADRB1* (R389G) gene polymorphisms was associated with CH in pregnant women.

Thus, genotype GW and allele W of *ADD1* (G460W), allele T of *GNB3* (C825T) gene polymorphisms is a risk factor for CH in pregnant women, which may be used as a prognostic and a therapeutic target of prophylaxis.

Key words: chronic hypertension, gene polymorphisms, pregnancy.

Литература

1. Дудченко И.А., Приступа Л.Н., Атаман А.В., Гарбузова В.Ю. Генетическая детерминированность артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, №5-6. С. 40–46.

2. Заварин В.В., Калинкин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии // Фундаментальные исследования. 2011. №11. С. 36–38.

3. Защитный эффект полиморфизма gly272ser гена GNB3 в развитии гипертонической болезни и его взаимосвязь со средовыми факторами риска развития заболевания / Полоников А.В. [и др.] // Терапевтический архив. 2011. №4. С. 55–60.

4. Клинико-генетические ассоциации у больных артериальной гипертензией / Хохлов А.Л. [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012. №2 (4). С. 29–35.

5. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / Павлова О.С. [и др.] // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22, №3. С. 253–262.

6. Полиморфизм Gly460Trp гена α-аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции / Полоников А.В. [и др.] / Кардиология. 2011. №10. С. 33–39.

References

1. Dudchenko IA, Pristupa LN, Ataman AV, Garbuzova VYU. Geneticheskaya determinirovannost' arterial'nogo davleniya i chastoty serdechnyh sokrashchenij u bol'nyh arterial'noj gipertenziej v zavisimosti ot indeksa massy tela [Genetic determination of arterial pressure and heart rate in patients with hypertension depending on body mass index]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2014;69(5-6):40-6. Russian.

2. Zavarin VV, Kalinkin MN, Rad'kov OV. Rol' mezhgennyh vzaimodejstvij vazoaktivnyh genov v formirovanii predraspolozhennosti k preehk-lampsii [The role of intergenic interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia]. Fundamental'nye issledovaniya. 2011;11:36-8. Russian.

3. Polonikov AV, et al. Zashchitnyj ehffekt polimorfizma gly272ser gena GNB3 v razvitii gipertonicheskoj bolezni i ego vzaimosvyaz' so sredovymi faktorami riska razvitiya zabolevaniya [Protective effect of GNB3 gene gly272ser polymorphism in the development of hypertension and its relationship with environmental risk factors of the disease]. Terapevticheskij arhiv. 2011;4:55-60. Russian.

4. Hohlov AL, et al. Kliniko-geneticheskie associacii u bol'nyh arterial'noj gipertenziej [Clinical and genetic associations in patients with hypertension]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2012;2(4):29-35. Russian.

5. Pavlova OS, et al. Poligennye associacii polimorfizma genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy pri ehssencial'noj arterial'noj gipertenzii [Polygenic associations of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in essential hypertension]. Arterial'naya gipertenziya. 2016;22(3):253-62. Russian.

6. Polonikov AV, et al. Polimorfizm Gly460Trp gena α-adducina i predraspolozhennost' k gipertonicheskoj bolezni. Znachenie genno-sredovyh vzaimodejstvij dlya vozniknoveniya zabolevaniya v russkoj populyacii [The Gly460Trp polymorphism of the gene of the α-adducin and a predisposition to hypertension. The importance of genetic-environmental interactions for

7. Полиморфизм генов бета-адренорецепторов и риск эссенциальной гипертензии / Тимашева Я.Р. [и др.] // Артериальная гипертензия. 2015. Т. 21, №3. С. 259–266.

8. Полиморфизм С(-344)Т гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия / Павлова О.С. [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 4. С. 42–47.

9. Радьков О.В., Калинкин М.Н., Заварин В.В. Влияние полиморфизма -344Т/С гена альдостеронсинтазы на показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вариабельность ритма сердца у беременных с преэклампсией // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2012. Т. 32, №3. С. 102–106.

10. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Артериальная гипертензия у беременных как фактор риска мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 8-1. С. 78–82.

11. Чернявина А.И., Суровцева М.В. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. 2018. №1. С. 43–50.

12. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk: a meta-analysis / Liao X. [et al.] // Med Sci Monit. 2015. №21. P. 1634–1641.

13. Association of baseline proteinuria and adverse outcomes in pregnant women with treated chronic hypertension / Morgan J.L. [et al.] // Obstet Gynecol. 2016. Vol. 128, №2. P. 270–276.

14. Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate / Panaitescu A.M. [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. 2017. Vol. 50, №3. P. 361–366.

15. Association of G-protein β3 subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from

the disease in the Russian population]. Kardiologiya. 2011;10:33-9. Russian.

7. Timasheva YAR, et al. Polimorfizm genov beta-adrenoreceptorov i risk ehssencial'noj giper-tenzii [Gene polymorphism of beta-adrenergic receptors and the risk of essential hypertension]. Arterial'naya gipertenziya. 2015;21(3):259-166. Russian.

8. Pavlova OS, et al. Polimorfizm S(-344)T gena al'dosteronsintazy i ehssencial'naya arterial'naya gipertenziya [A polymorphism(-344)T, a gene aldosterone-pots and essential hypertension] // Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016;4:42-7. Russian.

9. Rad'kov OV, Kalinkin MN, Zavarin VV. Vliyanie polimorfizma -344T/C gena al'dosteronsintazy na pokazateli renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy i variabel'nost' ritma serdca u beremennyh s preeh-klampsiej [The influence of polymorphism -344T/C gene aldosteroneinduced on the performance of the renin-angiotensin-aldosterone system and heart rate variability in pregnant women with preeclampsia]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN. 2012;32(3):102-6. Russian.

10. Tumanova UN, SHCHegolev AI. Arterial'naya gipertenziya u beremennyh kak faktor riska mertvo-rozhdeniya (obzor literatury) [Hypertension in pregnant women as a risk factor for stillbirth (literature review)]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2017;8-1:78-82. Russian.

11. CHernyavina AI, Surovceva MV. Vklad polimorfizma genov serdechno-sosudistogo riska v razvitie arterial'nogo remodelirovaniya v zavisimosti ot nalichiya arterial'noj gipertenzii [Contribution of cardiovascular risk gene polymorphism to the development of arterial remodeling depending on the presence of arterial hypertension]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;1:43-50. Russian.

12. Liao X, et al. Association of alpha-ADD1 gene and hypertension risk: a meta-analysis. Med Sci Monit. 2015;21:1634-41.

13. Morgan JL, et al. Association of baseline proteinuria and adverse outcomes in pregnant women with treated chronic hypertension // Obstet Gynecol. 2016;128(2):270-6.

14. Panaitescu AM, et al. Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate // Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3):361-6.

15. Rong SL, et al. Association of G-protein β3 subunit C825T polymorphism with essential hyperten-

63 729 subjects / Rong S.L. [et al.] // J Hum Hypertens. 2017. Vol. 31, №8. P. 511–514.

sion: evidence from 63 729 subjects. J Hum Hypertens. 2017;31(8):511-4.

16. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension / Hlubocká Z. [et al.] // Physiol Res. 2009. Vol. 58, №6. P. 785–792.

16. Hlubocká Z, et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. Physiol Res. 2009;58(6):785-92.

17. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: a retrospective analysis of a national register / Broekhuijsen K. [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. Vol. 94, №12. P. 1337–1345.

17. Broekhuijsen K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy in women with chronic hypertension: a retrospective analysis of a national register. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(12):1337-45.

18. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study / Keskinkılıç B. [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017. Vol. 18, №1. P. 20–25.

18. Keskinkılıç B, et al. Maternal mortality due to hypertensive disorders in pregnancy, childbirth, and the puerperium between 2012 and 2015 in Turkey: A nation-based study. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2017;18(1):20-5.

19. Polymorphisms of Arg389Gly of β1-adrenergic receptor gene and essential hypertension risk: a meta analysis / Li Y.J. [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011. Vol. 91, №44. P. 3115–3119.

19. Li YJ, et al. Polymorphisms of Arg389Gly of β1-adrenergic receptor gene and essential hypertension risk: a meta analysis. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2011;91(44):3115-9.

20. Prehypertension in early versus late pregnancy / Rosner J.Y. [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. 2017. №12. P. 1–5.

20. Rosner JY, et al. Prehypertension in early versus late pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;12:1-5.

21. The Gβ3 splice variant associated with the C825T gene polymorphism is an unstable and functionally inactive protein / Sun Z. [et al.] // Cell Signal. 2012. Vol. 24, №12. P. 2349–2359.

21. Sun Z, et al. The Gβ3 splice variant associated with the C825T gene polymorphism is an unstable and functionally inactive protein. Cell Signal. 2012;24(12):2349-59.

Библиографическая ссылка:
Сизова О.В., Радьков О.В., Парамонова Е.К., Коричкина Л.Н. Ассоциация полиморфизмов генов альдостеронсинтазы, аддуцина, β3 субъединицы G-белка и β1 - адренорецептора с хронической артериальной гипертензией у беременных // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 30–36.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 37–45
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 37–45

УДК: 616-074

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ТРОМБОЦИТАРНОГО РОСТКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

М.А. ШЛЯХОВА*, В.А. МАРИЙКО**, Е.В.КУДРЯВЦЕВА**, М.С. КАЗАКОВ**

**ГУЗ ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина, ул. Первомайская, д. 13, г. Тула, Тульская обл., 300012, Россия*
***Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, Тула, Тульская обл, 300012, Россия*

Аннотация. В данной статье рассматриваются количественные и качественные изменения характеристик тромбоцитарного ростка периферической крови с целью диагностики и оценки тяжести и прогноза острого панкреатита. Исследование было проведено на базе I хирургического отделения ГУЗ «Тульская городская больница скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина». При проведении работы было отобрано 90 пациентов опытной группы поступивших с диагнозом острый панкреатит различной степени тяжести в I (ферментативной) фазе заболевания, подтвержденный клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагностики согласно Национальным клиническим рекомендациям по острому панкреатиту, утвержденным в 2015 году Российским обществом хирургов, и 20 практически здоровых человек из контрольной группы были отобраны среди добровольцев. Количественные характеристики исследованы с помощью автоматического анализатора *Beckman Coulter LH* 750. Качественные характеристики (агрегационная способность оценивалась с помощью прикроватной методики («Агрескрин-тест» ООО «Технология-стандарт», г. Барнаул), так и вручную с помощью методики фотоэлектроколориметра КФК-3 по *Howard M.A.* с АДФ (аденозиндифосфат) с помощью наборов НПО РЕНАМ г. Москва. Результаты, полученные при использовании прикроватной методики и с помощью ручного метода, были сопоставимы. В настоящем исследовании мы анализировали абсолютное количество, относительное количество (тромбоцитокрит), средний объем тромбоцитов, вариабельность объема клетки (разброс по объему) как индикатор тяжести прогноза при остром панкреатите. В данной работе мы показали, что средний объем тромбоцитов был значительно повышен у пациентов с тяжелым острым панкреатитом, а их количество снижено. А также в ходе исследования была установлена корреляция между количественными изменениями в тромбоцитарном ростке периферической крови и тяжестью панкреонекроза. А также мы доказали, что прикроватные методы исследования агрегации тромбоцитов просты и удобны в использовании.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, тромбоциты, агрегация.

Актуальность. *Острый панкреатит* (ОП) является острым воспалительным заболеванием и характеризуется многочисленными нарушениями локальной микроциркуляции [18].

Для оценки тяжести, прогноза течения заболевания предложено и продолжает разрабатываться большое количество многопараметрических шкал [7]. Однако нередко вначале оцененный как легкий ОП через некоторое время переходит в разряд тяжелых [12,21]. Это отчасти объясняется тем, что большую роль в патогенезе ОП играет нарушение микроциркуляции крови, взаимодействия тромбоцит-эндотелий [16]. Возникающий под воздействием активированных ферментов поджелудочной железы спазм капилляров, застой крови в венозном русле в связи с парезом мелких венул и локальные внутрисосудистые микротромбозы, связанные с нарушением агрегационной функции тромбоцитов, приводят к ишемии и увеличивают степень повреждения органа [3,4]. Поэтому до сих пор актуален поиск различных критериев оценки тяжести и факторов риска, и прогноза, и течения заболевания [1,7].

Важную роль в патогенезе любого воспалительного заболевания, к которым относится и панкреатит, играют нарушения активации тромбоцитов [8,10].

Функциональные возможности тромбоцитов можно оценить по имеющимся данным о среднем объеме тромбоцита [2]. Тромбоциты большие по объему по сравнению с малыми

содержат больше гранул, быстрее вступают в реакцию агрегации с коллагеном, выделяют больше тромбоксана А2, который в свою очередь индуцирует активацию других тромбоцитов и агрегацию [2,6].

Было доказано, что изменения количества тромбоцитов могут свидетельствовать о тяжести и исходе ОП [3,8,10,17]. Имеется незначительное количество работ, где рассматривается активность тромбоцитов при ОП [3,17].

Цель исследования – проследить изменения основных индексов и количества тромбоцитов при ОП и сделать прогнозы тяжести и исхода заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование включает 90 пациентов опытной группы (43 мужчин и 47 женщин) с ОП различной степени тяжести, поступивших в I хирургическое отделение ГУЗ «Тульская городская больница скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина» с диагнозом ОП в I (ферментативной) фазе заболевания [7] и 20 практически здоровых человек из контрольной группы были отобраны среди добровольцев (сотрудники – 10 мужчин и 10 женщин). Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела и сопутствующим заболеваниям, что свидетельствует из табл. 1.

Таблица 1

Характеристика контрольной и опытных групп по возрасту, полу и индексу массы тела

Характеристика	Опытная группа				Контрольная группа	Коэффициент Краскела-Уоллиса *P* – достоверность межгрупповых различий
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Крайне тяжелая степень		
Возраст (медиана, нижний и верхний квартиль)	46 (ИКР* 37-54)	51 (ИКР 38-56)	48 (ИКР 36-55)	52 (ИКР 38-57)	47 (ИКР 36-54)	*P*=0,071
Пол мужчины: женщины	10 м:10ж	9м:11ж	11м:9ж	12м:8ж	10м:10ж	*P*=0,102
Индекс массы тела ИМТ(расчет по формуле ИМТ=вес/рост(м)^2	26,4 (ИКР 24,6-40,4)	27,0 (ИКР 21,9-41,2)	26,8 (ИКР 22,3-41,1)	30,1 (ИКР 24,9-41,0)	25,9 (ИКР 22,2-40,0)	*P*=0,067

Примечание: * – ИКР – *интерквартильная разница*

В исследование включены пациенты без признаков почечной и печеночной недостаточности, указаний на имеющиеся заболевания крови, спленэктомию, наследственные тромбоцитопатии и не принимающие антиагреганты и антикоагулянты.

Диагноз ОП подтвержден клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагностики согласно Национальным клиническим рекомендациям по ОП, утвержденным в 2015 году Российским обществом хирургов. Этиологически преобладали алкогольные формы панкреонекроза.

Тяжесть состояния была оценена по шкале «Оценка *тяжести физиологического состояния* при панкреонекрозе» (ТФС) [5]. Так к легкой степени тяжести относили больных, оцененных по шкале от 0 до 3 баллов – 20 человек, к средней степени (по шкале от 4 до 7 баллов) – 20 человек, к тяжелой степени (по шкале от 8 до 11 баллов) – 20 человек, к крайне тяжелой степени (по шкале 12 баллов и более) – 20 человек. При распределении пациентов по группам рандомизации не проводилось. Количество тромбоцитов, объем, тромбоцитокрит и распределение популяции тромбоцитов по объему оценено с помощью автоматического анализатора *Beckman Coulter LH* 750. Агрегационную способность тромбоцитов венозной крови оценивали качественным методом с применением прикроватной системы «Агрескрин-тест» ООО «Технология-стандарт», г. Барнаул и количественным методом с применением фотоэлектроколориметра КФК-3 по *Howard M.A.* с АДФ – *аденозиндифосфат* (индуктор внутрисосудистого гемостаза ин витро) с помощью наборов НПО РЕНАМ г. Москва.

Исследование агрегации очень чувствительный метод и для снижения погрешности важно соблюдение стандартов при взятии крови, хранении и доставке в лабораторию и непосредственно при измерении.

Забор крови для исследования производился из локтевой вены с предварительным накладыванием сдавливающей манжеты. Использовались иглы толщиной 18*G*, кровь собиралась в пластиковые пробирки с антикоагулянтом. Для снижения риска активации тромбоцитов первые несколько мил-

лилитров крови не собирались, так как содержат эндогенные факторы, выделившиеся в кровь при венепункции. Сразу после забора крови пробирку несколько раз переворачивали для лучшего контакта с антикоагулянтом.

Перед забором крови, в течение 12 часов, больные не принимали антикоагулянтов и антиагрегантов, нестероидные противовоспалительных препаратов, кроме того больным настоятельно рекомендовалось воздержаться от курения, кофе и жирных пищевых продуктов.

В качестве антикоагулянта мы использовали цитрат натрия в концентрации 129 мМ, что соответствует 3,8% раствору при использовании дигидрата тринатриевой соли. Мы использовали стандартное соотношение – 9 частей крови\ 1 часть коагулянта, таким образом конечная концентрация цитрата натрия в крови составило 12.9 мМ. Содержание свободных ионов кальция в крови при использовании данного раствора составляет 60мкМ, *pH* остается нейтральным. Такая концентрация остаточного кальция не приводит к активации свертывания, но достаточна для поддержания агрегационных свойств.

Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали таким образом, что эритроциты и лейкоциты осаждаются, а тромбоциты остаются в надосадочной жидкости, то есть в плазме. Центрифугирование крови проводилось в пластиковых пробирках в бакет-роторе при комнатной температуре в течении 10 минут при 120 *g* в режиме остановки без торможения для предотвращения взмучивания осадка. Забор плазмы производился стеклянными пипетками 3\4 объема, не затрагивая нижние слои. Объем получаемой богатой тромбоцитами плазмы составлял 20-50% первоначального объема крови. Качество получаемых тромбоцитов оценивалась с помощью визуального теста – наличия небольшого завихрения, регистрируемого визуально при покачивании пробирки. Тест положителен при не активированных тромбоцитах. Хранение и работа с образцами проводилась при температуре +37°С не более 60 мин.

Бедную тромбоцитами плазму получают при центрифугировании крови при 1000 *g* в течении 20 минут в пластиковых пробирках в бакет-роторе при комнатной температуре в режиме остановки без торможения для предотвращения взмучивания осадка. Забор плазмы производился стеклянными пипетками не полностью 3\4 объема, не затрагивая нижние слои. Объем получаемой обедненной тромбоцитами плазмы составлял 20-50% первоначального объема крови. Хранение и работа с образцами проводилась при *t*=+25°*C*. В качестве индуктора агрегации использовался АДФ. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось с использованием турбидиметрического метода, который основан на регистрации изменений светопропускания в суспензии тромбоцитов. Эти изменения обусловлены снижением светорассеивания и увеличением прозрачности (светопропускания) суспензии в процессе образования и осаждения тромбоцитарных агрегатов.

Суспензию тромбоцитов помещают в силиконизированную кювету агрегометра 0,2 мл, термостатируют при *t*=+37°*C* и постоянном помешивании в магнитной мешалке при 1000 об. мин, измеряют светопропускание в кювете фотоэлектрокалориметра с длиной оптического пути 3 мм при длине волны 500-560 нм против дистиллированной воды, далее добавляют индуктор (АДФ), после чего снова измеряют светопропускание через 1,3,5 и 10 минут. При образовании агрегатов светопропускание раствора увеличивается, иногда светопропускание вначале снижается, что обусловлено изменением формы тромбоцита (из дискоидных они становятся сферическими). Для количественного описания агрегации используют:

1) Максимальную *скорость агрегации* – СА (изменение уровня светопропускания в 1 мин): *СА=(Е1-Е2)/Т*, где *Е1* – оптическая плотность *обедненной тромбоцитами плазмы* (ОТП) до агрегации в единицах оптической плотности, *Е2* – оптическая плотность ОТП после агрегации в единицах оптической плотности, а *Т* – время, за которое произошло максимальное падение оптической плотности.

2) *Индекс дезагрегации тромбоцитов* (ИДТ) (показатель обратимости реакции, наблюдается после достижения максимума снижение уровня светопропускания, обусловленное распадом образованных агрегатов): *ИДТ=(Е3-Е2)/Е3*100%,* где *Е2* – оптическая плотность ОТП после агрегации в единицах оптической плотности, *Е3* – максимальная оптическая плотность ОТП измеренная через 10 мин после добавления активатора.

3) *Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов – СИАТ=(Е1-Е2)/(Е1-Е)*100%,* где *Е1* – оптическая плотность ОТП до агрегации в еди-

ницах оптической плотности, *E2* – оптическая плотность ОТП после агрегации в единицах оптической плотности, Е-оптическая плотность *богатой тромбоцитами плазмы* (БТП) в единицах оптической плотности.

4) *Индекс агрегации тромбоцитов – ИАТ=(E1-E2)/E1*100%,* где *E1* – оптическая плотность ОТП до агрегации в единицах оптической плотности, *E2* – оптическая плотность ОТП после агрегации в единицах оптической плотности. Используемый при этом цитрат натрия в качестве антикоагулянта не влияет на показатели агрегации.

Таблица 2

Основные показатели количественного состава тромбоцитарного ростка у пациентов контрольной и опытных групп

Характеристика	Опытная группа				Контрольная группа	Коэффициент Краскела-Уоллиса *P*-достоверность межгрупповых различий
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Крайне тяжелая степень		
Общее количество тромбоцитов (медиана, нижний и верхний квартиль)	251,0 (ИКР 173,0-401,0)	173,0 (ИКР 130,0-389,0)	107,0 (ИКР 96,0-178,0)	87,0 (ИКР 63,0-344,0)	245,0 (ИКР 160,0-398,0)	0,0268
Средний объем тромбоцитов (медиана, нижний и верхний квартиль)	6,8 (ИКР 5,9-8,3)	6,9 (ИКР 6,0-8,3)	7,8 (ИКР 4,3-8,0)	8,9 (ИКР 7,4-9,0)	7,1 (ИКР 5,8-8,0)	0,0435
Разброс тромбоцитов по объему (медиана, нижний и верхний квартиль)	14,8 (ИКР 7,8-15,1)	15,3 (ИКР 9,0-16,4)	18,7 (ИКР 11,2-19,0)	18,0 (ИКР 11,9-18,7)	14,3 (ИКР 10,8-14,8)	0,0157
Тромбоцитокрит (медиана, нижний и верхний квартиль)	0,14 (ИКР 0,13-0,20)	0,18 (ИКР 0,13-0,21)	0,20 (ИКР 0,14-0,22)	0,12 (ИКР 0,11-0,20)	0,21 (ИКР 0,14-0,23)	0,4297

Подсчет абсолютного количества тромбоцитов, определение их объема, распределения по объему, тромбоцитокрит проводилось с использованием автоматических гематологических счетчиков *Beckman Coulter LH 750*. В основе работы данных приборов лежит кондуктометрический метод – изменение электропроводности раствора при прохождении клеток крови через апертуру. Для исключения погрешностей при подсчете проводился визуальный контроль отсутствия тромбоцитарных аглютинатов в образцах крови, прибор калибровался перед каждой серией проб.

Все участвующие в исследовании пациенты дали письменное согласие на забор крови обработку личных данных. Исследование было одобрено на заседании этической комиссии при больнице.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ *STATISTICA* 6 фирмы *StatSoftInc*. Данные представлены виде средняя, ошибка средней, уровень допущения 0,05 использовались критерий нормальности Шапиро-Уилка, непараметрический критерий Краскелл-Уоллиса для сравнения независимых групп, коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные в ходе исследования приведены в табл. 2,3,4.

Общее количество тромбоцитов было значительно ниже у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой ОП. (107,0 (ИКР 96,0-178,0) *vs* 245,0 (ИКР 160,0-398,0) и (87,0 (ИКР 63,0-344,0) *vs* 245,0 (ИКР 160,0-398,0) $p<0.05$).

Средний объем тромбоцитов был выше в группе больных с тяжелым и крайне тяжелым ОП (7,8 (ИКР 4,3-8,0) *vs* 7,1 (ИКР 5,8-8,0) и 7,8 (ИКР 4,3-8,0) *vs* 7,1 (ИКР 5,8-8,0) $p<0.05$).

Разброс тромбоцитов по объему был выше в группах с тяжелым и крайне тяжелым панкреатитом. (18,7 (ИКР 11,2-19,0) *vs* 14,3 (ИКР 10,8-14,8) и 18,0 (ИКР 11,9-18,7) *vs* 14,3 (ИКР 10,8-14,8)) $p<0.05$).

Статистических различий количественных характеристик при попарном сравнении групп с легкой и средне тяжелой формой панкреатита и контрольной группой не выявлено $p\geqslant0.05$.

Статистических различий в группах по тромбоцитокриту не было найдено при межгрупповом и попарном сравнении $p\geqslant0.05$.

При сравнении агрегационной способности тромбоцитов были выявлены значимые статистически различия в скорости агрегации. Значение максимальной скорости агрегации были меньше в группе с тяжелым и крайне тяжелым ОП (1,9 (ИКР 1,6-2,9) *vs* 4,3 (ИКР 2,9-4,6)

и 1,6 (ИКР 1,3-2,0) *vs* 4,3 (ИКР 2,9-4,6) $p<0.05$). Эти изменения данных соответствуют и изменению арескрин-теста, который является обобщенной прикроватной методикой определения агрегации. (17,00 (ИКР 14,00-19,00) *vs* 15,00 (ИКР 13,00-17,00) и 18,00 (ИКР 15,00-21,00) *vs* 15,00 (ИКР 13,00-17,00) $p<0.05$).

Таблица 3

Основные показатели качественного состава (агрегационной способности) тромбоцитарного ростка у пациентов контрольной и опытных групп

Характеристика	Опытная группа				Контрольная группа	Коэффициент Краскела-Уоллиса *P*-достоверность межгрупповых различий
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень	Крайне тяжелая степень		
СИАТ% (медиана, нижний и верхний квартиль)	0,040 (ИКР 0,036-0,042)	0,041 (ИКР 0,038-0,045)	0,059 (ИКР 0,036-0,071)	0,054 (ИКР 0,031-0,061)	0,031 (ИКР 0,029-0,040)	0,2342
СА,сек (медиана, нижний и верхний квартиль)	3,9 (ИКР 2,8-4,5)	4,0 (ИКР 2,8-4,3)	1,9 (ИКР 1,6-2,9)	1,6 (ИКР 1,3-2,0)	4,3 (ИКР 2,9-4,6)	0,0309
ИДТ% (медиана, нижний и верхний квартиль)	0,0055 (ИКР 0,0051-0,0061)	0,0081 (ИКР 0,0079-0,0087)	0,0085 (ИКР 0,0071-0,0086)	0,0084 (ИКР 0,0071-0,0087)	0,0075 (ИКР 0,0069-0,0078)	0,5710
ИАТ% (медиана, нижний и верхний квартиль)	0,0213 (ИКР 0,0206-0,0216)	0,0208 (ИКР 0,0204-0,0212)	0,0209 (ИКР 0,0206-0,0215)	0,0206 (ИКР 0,0203-0,0210)	0,0215 (ИКР 0,0210-0,0219)	0,6917
Агрескрин-тест	15,00 (ИКР 13,00-17,00)	15,00 (ИКР 13,00-18,00)	17,00 (ИКР 14,00-19,00)	18,00 (ИКР 15,00-21,00)	15,00 (ИКР 13,00-17,00)	0,0225

Таблица 4

Корреляция признаков, характер связи и сила связи

Парные признаки	Коэффициент Спирмена	Характер связи	Сила связи
Тяжесть панкреатита & количество тромбоцитов	-0,5113	обратная	0,0429
Тяжесть панкреатита & тромбоцитокрит	-0,1279	обратная	0,6919
Тяжесть панкреатита & средний объем тромбоцита	-0,6439	обратная	0,0096
Тяжесть панкреатита & разброс по объему	0,5003	прямая	0.04216
Тяжесть панкреатита & СИАТ%	-0,1367	обратная	0,7100
Тяжесть панкреатита & СА	-0,5873	обратная	0,0213
Тяжесть панкреатита & ИДТ%	-0,0123	обратная	0,8965
Тяжесть панкреатита & ИАТ%	-0,1658	обратная	0,7112

Показатели индексов агрегации и дезагрегации в группах статистически не изменялись при многофакторном и попарном сравнении.

Статистических различий качественных характеристик при попарном сравнении групп с легкой и средне тяжелой формой панкреатита и контрольной группой не выявлено $p\geq0.05$.

При корреляционном анализе были выявлены статистически достоверные зависимость между тяжестью и количеством, средним объемом, разбросом по объему тромбоцитов, максимальной скоростью агрегации.

Смертность среди больных легкой и средней степени тяжести была 0%, в группе больных с тяжелым панкреонекрозом – 5,26%, в группе больных с крайне тяжелой степенью панкреонекроза достигала 92,3%.

Исследования последних лет доказали роль тромбоцитов в микроциркуляторных нарушениях, выявляемых при ОП. Активированные тромбоциты продуцируют активные формы кислорода и провоспалительные медиаторы (тромбоксан А2, Тромоцитарный фактор 4, серотонин, лейкотриены) и вызывают системные нарушения микроциркуляции [11,22].

Данный факт играет главенствующую роль в развитии полиорганных нарушений при ОП [15]. Ранее было доказано, что уровень тромбоцитов является чувствительным параметром при оценке тяжести и прогноза ОП [13].

Большие по объему тромбоциты активнее метаболически и энзиматически, чем меньшие по объему. Кроме того, они имеют больший протромботический потенциал [19].

Большие по объему тромбоциты содержат больше гранул, и рецепторов адгезии, а также вырабатывают больше факторов вазоконстрикции. Повышение активаторной функции тромбоцитов приводит к запуску коагуляции и повреждению микроциркуляции на капиллярном уровне [15].

Доказано, что нарушения коагуляции, вазоконстрикция, неадекватная перфузияявляются основными звеньями патогенеза прогрессии ОП и формирования полиорганной недос-

таточности [9,11,13,15,19]. В свою очередь полиорганная недостаточность является основной причиной смерти при тяжелых формах панкреонекроза на начальных этапах.

Функция тромбоцитов может быть оценена косвенно по среднему объему тромбоцита, этот признано простым и надежным методом. Средний объем тромбоцитов указывает на интенсивность продукции и стимуляцию агрегации [20].

В настоящем исследовании мы анализировали абсолютное количество, относительное количество (тромбоцитокрит), средний объем тромбоцитов, вариабельность объема клетки (разброс по объему) как индикатор тяжести прогноза при ОП.

В нашем исследовании количество тромбоцитов былозначимо снижено у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ОП, тогда как пациенты с легкой и средней тяжестью не отличались по данной характеристике между собой и контрольной группой. В предыдущих исследованиях было показано, что окклюзия в микроциркуляторном русле вызывается активными формами тромбоцитов. При гистологическом исследовании образцов основных органов мишеней полиорганной недостаточности при ОП (легкое, почки, поджелудочная железа) были выявлены множественные микротромбозы на капиллярном уровне. Таким образом, количественные изменения в тромбоцитарном ростке могут явиться индикаторами тяжести и прогноза ОП.

Кроме того, повышение среднего объема тромбоцитов, наблюдаемое в группе больных с тяжелыми формами ОП может быть признано маркером активации тромбоцитов при ОП. Теоретически это можно объяснить потреблением маленьких тромбоцитов, как наиболее функционально активных форм, и компенсаторной стимуляцией костного мозга с выбросом больших незрелых сетчатых клеток в кровоток и повышенным тромбоцитогенезом в ответ на дефицит в периферической крови. Обнаружена прямая корреляционная связь между тяжестью и разбросом тромбоцитов по объему, так как с увеличением юных форм увеличивается неоднородность популяции клеток по объему. Статистически достоверные изменения в адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов выявлялись как качественным прикроватным методом, так и при количественном анализе при построении агрегатограмм. В группах с тяжелым и крайне тяжелым панкреонекрозом наблюдалась снижение агрегационной функции, что приводило к увеличению времени появления агрегатов в прикроватном тесте. Так для групп с легкой степенью тяжести панкреонекроза время появления агрегатов в лунках агрескрин-теста в среднем было равно 15,00 секундам, что соответствует норме для здоровых лиц. В группе больных со средней степенью тяжести время появления агрегатов 15 сек, что так же не превышает нормальных значений, тогда как в группе больных с тяжелым панкреонекрозом первые конъюгаты появляются на 17 сек, в группе больных с крайне тяжелой степенью заболевания этот показатель составляет 18 сек, что говорит о выраженных нарушениях агрегационно-адгезионной функции тромбоцитов.

В нашем исследовании число тромбоцитов у больных с тяжелыми формами ОП было значимо ниже, чем у пациентов с легкой и средней тяжестью заболевания и контрольной группой. Данный факт так же можно объяснить эффектом потребления тромбоцитов в связи с развитием внутрисосудистого ДВС-синдрома., индуцированного выбросом медиаторов воспаления в тяжелых случаях панкреонекроза.

Таким образом, снижение общего количества тромбоцитов, повышение их среднего объема и неоднородности популяции по объему должно насторожить врачей и заранее настроить на тяжелое протекание заболевания.

В зарубежной литературе имеются данные, что воспалительные медиаторы, в избытке вырабатываемые печенью при тяжелых формах ОП повышают продукцию тромбоцитов костным мозгом и вновь произведенные тромбоциты более тромбогенны [14,23]. В нашем исследовании этот факт объясняет увеличение максимальной скорости агрегации и связь этого явления с тяжелыми формами ОП.

При количественном анализе наблюдается увеличение суммарного индекса агрегации при увеличении тяжести панкреонекроза, при этом увеличивается скорость агрегации и индекс дезагрегации. Что говорит в целом о тенденции к быстрому образованию нестойких конъюгатов тромбоцитов на фоне снижения их количества. Это приводит к увеличению времени агрегации- агглютинации на перифериии наклонности этих больных к кровотечениям раз-

личного генеза, что вероятно, увеличивает процент летальных исходов в данной группе.

Заключение. В заключении, мы показали, что средний объем тромбоцитов был значительно повышен у пациентов с тяжелым ОП, а их количество снижено.

Установлена корреляция между количественными изменениями в тромбоцитарном ростке периферической крови и тяжестью панкреонекроза, что сопровождается качественными изменениями и в целом приводит к снижению агрегационно-адгезионной функции тромбоцитов.

Раннее выявление пациентов с низким количествоми высоким средним объемом и неоднородностью популяции тромбоцитов может явиться полезным прогностическим фактором, указывающим на пациентов с высокой вероятностью развития микроциркуляторных нарушений.

Дальнейшие исследования необходимы для уточнения роли качественного и количественного состава тромбоцитов в патогенезе ОП.

RESEARCH OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CHARACTERISTICS OF THROMBOTIC GROWTH OF PERIPHERAL BLOOD IN THE DIAGNOSTICS OF ACUTE PANCREATITIS

M.A. SCHLYAKHOVA[*], V.A. MARIJKO[**], E.V. KUDRYAVTSEVA[**], M.S. KAZAKOV[**]

[*]*Tula State D.Ya. Vanykin Clinical Hospital, Pervomayskaya Str., 13, Tula, Tula region, 300012, Russia*
[**]*Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, Tula region, 300012, Russia*

Abstract. To diagnose and estimate the severity and prognosis of acute pancreatitis, the quantitative and qualitative changes of peripheral blood of platelet germ characteristics are analyzed in this article. The research was conducted on the basis of the 1st surgical department of the State health institution “Tula city hospital of emergency medical care named after D. Y. Vanikin “. There were chosen 90 patients of the test group who presented with acute pancreatitis diagnosis of different severity in the 1st (enzymatic) phase of the disease, which was proved by clinical, laboratory and tool methods of diagnostics according to the National Clinical Recommendations on acute pancreatitis adopted by the Russian Surgeons Community in 2015, and 20 practically healthy people from the control group were selected out of the volunteers. The quantitative characteristics are examined by the automatic analyzer Beckman Coulter LH 750. The qualitative characteristics (aggregation ability was estimated both with the help of bedside method (“Agreskrin-test Ltd Technologiya-Standart, Barnaul city) and manually by means of photoelectric colorimeter KFK-3 by Howard M.A. with ADP by means of NPO RENAM sets, Moscow city. The results gained by the bedside and tool methods were comparable. In the current research we were analyzing absolute quantity, relative quantity (thrombocytocrit), average platelet volume, cell volume variability (variation in the amount) as the indicator of the severity of the prognosis during acute pancreatitis. In this research we showed that average platelet volume was significantly raised at patients who suffer from severe acute pancreatitis, but its quantity is lowered. Moreover, during the research there was set a correlation between the quantitative changes in platelet germ of peripheral blood and severity of pancreonecrosis. And also we managed to prove that the bedside methods of platelet aggregation research are easy.

Key words: acute pancreatitis, necropancreatitis, platelet, aggregation.

Литература

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Сухарев В.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения). СПб., 2004. 12 с.

2. Берковский А.Л., Васильев С.А., Жердева Л.В. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Норма и патология. Москва, 2017. 75 с.

References

1. Bagnenko SF, Tolstoj AD, Suharev VF. Ostryj pankreatit (protokoly diagnostiki i lecheniya) [Acute pancreatitis (diagnostic and treatment protocols)]. SPb.; 2004. Russian.

2. Berkovskij AL, Vasil'ev SA, ZHerdeva LV. Posobie po izucheniyu adgezivno-agregacionnoj funkcii trombocitov. Norma i patologiya [Handbook for the study of adhesion and aggregation of platelets. Norm and pathology]. Moscow; 2017. Rusisan.

3. Бромберг Б.Б., Киричук В.Ф., Тарасенко В.С. Особенности изменения агрегационной функции тромбоцитов при остром панкреатите // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168, No6. С. 34–36.

4. Гринев М.В., Гринев К.М. Клинические эквиваленты патогенетически обусловленных нарушений микроциркуляторного русла при критических состояниях в неотложной хирургии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. №4. С. 35–41.

5. Карпов О.Э., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Левчук А.Л. Современные тенденции стандартизации лечебной тактики деструктивного панкреатита // Альманах клинической медицины. 2007. №16.

6. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М.: Изд-во «Литтерра», 2011.

7. Стойко Ю.М., Гусаров В.Г., Левчук А.Л., Бруслик С.В., Маады А.С., Бронов О. Ю., Дементиенко М.В. Современные принципы диагностики и лечения ОП. Москва: изд-во Маска, 2018. С. 9-18, 67.

8. Чикаев В.Ф., Айдаров А.Р., Зинкевич О.Д., Петухов Д.М., Галяутдинов Ф.Ш., Сафина Н.А. Особенности тромбоцитарной реакции организма при остром панкреатите в неотложной хирургии // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, №2. С. 172–175.

9. Abdulla A., Awla D., Hartman H. Role of platelets in experimental acute pancreatitis // Br J Surg. 2011. Vol. 98, №1. P. 93–103.

10. Akbal E., Demirci S., Kocak E. Alterationsof platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. Blood Coagul // Fibrinolisis. 2013. Vol. 24, №3. P. 243–246. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835aef51.

11. Bouchard B.A., Tracy P.B. Platelets, leukocytes, and coagulation // Curr Opin Hematol. 2001. Vol. 8, №5. P. 263–269.

12. Cruz-Santamaría D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis // World Journal Gastrointestinal Pathophysiology. 2012. Vol. 3, №3. P. 60–70.

3. Bromberg BB, Kirichuk VF, Tarasenko VS. Osobennosti izmeneniya agregacionnoj funkcii trombocitov pri ostrom pankreatite [Peculiarities of changes in the aggregation of platelets in acute pancreatitis]. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2009;168(6):34-6. Russian.

4. Grinev MV, Grinev KM. Klinicheskie ehkvivalenty patogeneticheski obuslovlennyh narushenij mikrocirkulyatornogo rusla pri kriticheskih sostoyaniyah v neotlozhnoj hi-rurgii [Clinical equivalents of pathogenetically caused microcirculatory disorders in critical conditions in emergency surgery]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya. 2009;4:35-41. Russian.

5. Karpov OEH, Stojko YUM, Zamyatin MN, Levchuk AL. Sovremennye tendencii standartizacii lechebnoj taktiki destruktivnogo pankreatita [Modern trends of standardization of therapeutic tactics of destructive pancreatitis]. Al'manah klinicheskoj mediciny. 2007;16. Russian.

6. Mazurov AV. Fiziologiya i patologiya trombocitov [Physiology and pathology of platelets]. Moscow: Izd-vo «Litterra»; 2011. Russian.

7. Stojko YUM, Gusarov VG, Levchuk AL, Bruslik SV, Maady AS, Bronov OYU, Dementienko MV. Sovremennye principy diagnostiki i lecheniya OP [Modern principles of diagnosis and treatment of OP]. Moscow: izd-vo Maska; 2018. Russian.

8. CHikaev VF, Ajdarov AR, Zinkevich OD, Petuhov DM, Galyautdinov FSH, Safina NA. Osobennosti trombocitarnoj reakcii organizma pri ostrom pankreatite v neotlozhnoj hirurgii [Features of platelet reaction in acute pancreatitis in emergency surgery]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017;98(2):172-5. Russian.

9. Abdulla A, Awla D, Hartman H. Role of platelets in experimental acute pancreatitis. Br J Surg. 2011;98(1):93-03.

10. Akbal E, Demirci S, Kocak E. Alterationsof platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis. Blood Coagul. Fibrinolisis. 2013;24(3):243-6. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835aef51.

11. Bouchard BA, Tracy PB. Platelets, leukocytes, and coagulation. Curr Opin Hematol. 2001;8(5):263-9.

12. Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World Journal Gastrointestinal Pathophysiology. 2012;3(3):60-70.

13. Fujimura Y., Hirota M., Ichihara A., Takamori H., Baba H. Pancreas. 2008. Vol. 37, №2. P. 225–227.

14. Gasparyan A.Y. Platelets in inflammation and thrombosis // Inflamm Allergy Drug Targets. 2010. Vol. 9(5). P. 319–321.

15. Kakafika A., Papadopoulos V., Mimidis K., Mikhailidis D.P. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis // Pancreas. 2007. Vol. 34(1). P. 15–20.

16. Maeda K., Hirota M., Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis // Pancreas. 2006. Vol. 32. P. 87–92.

17. Mimidis K., Papadopoulos V., Kartasis Z., Baka M. Assessment of Platelet Adhesiveness and Aggregation in Mild Acute Pancreatitis Using the PFA-100TM System // JOP. 2004. Vol. 5, №3. P. 132–137.

18. Takeda K. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis // Pancreas. 2005. №30. P. 40–49.

19. Uhlmann D., Lauer H., Serr F., Witzigmann H. Pathophysiological role of platelets and platelet system in acute pancreatitis // Microvasc Res. 2008. Vol. 76(2). P. 114–123.

20. Vagdatli E., Gounari E., Lazaridou E., Katsibourlia E., Tsikopoulou F., Labrianou I. Platelet distribution width a simple, practical and specific marker of activation of coagulation // Hippokratia. 2010. Vol. 14(1). P. 28–32.

21. Wang G.,Gao C., Wei D., Wang C. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis // World Journal Gastroenterology. 2009. Vol. 3, №3. P. 1427–1430.

22. Weyrich A.S., Elstad M.R., McEver R.P. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes // J Clin Invest. 1996. Vol. 97(6). P. 1525–1534.

23. Yazici S., Yazici M., Erer B. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. // Platelets. 2010. Vol. 21(2). P. 122–125.

13. Fujimura Y, Hirota M, Ichihara A, Takamori H, Baba H. Pancreas. 2008;37(2):225-7.

14. Gasparyan AY. Platelets in inflammation and thrombosis. Inflamm Allergy Drug Targets. 2010;9(5):319-21.

15. Kakafika A, Papadopoulos V, Mimidis K, Mikhailidis DP. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis. Pancreas. 2007;34(1):15-20.

16. Maeda K, Hirota M, Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. Pancreas. 2006;32:87-92.

17. Mimidis K, Papadopoulos V, Kartasis Z, Baka M. Assessment of Platelet Adhesiveness and Aggregation in Mild Acute Pancreatitis Using the PFA-100TM System. JOP. 2004;5(3):132-7.

18. Takeda K. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. Pancreas. 2005;30:40-9.

19. Uhlmann D, Lauer H, Serr F, Witzigmann H. Pathophysiological role of platelets and platelet system in acute pancreatitis. Microvasc Res. 2008;76(2):114-23.

20. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010;14(1):28-32.

21. Wang G, Gao C, Wei D, Wang C. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. World Journal Gastroenterology. 2009;3(3):1427-30.

22. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. J Clin Invest. 1996;97(6):1525-34.

23. Yazici S, Yazici M, Erer B. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. Platelets. 2010;21(2):122-5.

Библиографическая ссылка:
Шляхова М.А., Марийко В.А., Кудрявцева Е.В., Казаков М.С. Исследование качественных и количественных характеристик тромбоцитарного ростка периферической крови в диагностике острого панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 37–45.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 46–50
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 46–50

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 611.343

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНТЕРОЦИТА КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ МЫШИ В СОСТОЯНИИ ОТНОСИТЕЛЬНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОКОЯ

Т.Е. КАЗАКОВА[*], И.Д. ДИМОВ[**], Н.Р. КАРЕЛИНА[**], И.С. СЕСОРОВА[*], А.Д. КАШИН[*], А.А. МИРОНОВ[***]

[*]*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново, 153012, Россия*
[**]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 8, Санкт-Петербург, 194100, Россия*
[***]*Институт молекулярной онкологии (IFOM), Via Adamello, 16, Milano, 20139, Italia*

Аннотация. В статье представлены результаты изучения ультраструктуры энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя. Для исследования методом просвечивающей электронной микроскопии у животных брали участок верхнего отдела тощей кишки через 12 часов после кормления. Был детализирован комплекс структур, формирующих сложно организованный барьер между просветом кишечника и просветом лимфатического капилляра, и состоящий из сетевидного и электронно-плотного околомембранного гликокаликса и комплекса межклеточных контактов с определенной закономерностью расположения. Ниже основания микроворсинки межклеточная щель замкнута плотным контактом (*zonula occludens*), под которым располагается промежуточное соединение – *zonula adherens*, ниже его – щелевой контакт (*gap junction*), после которого – десмосомы (*macula adherens*). Вблизи базальной части плазмалемма соседних энтероцитов формирует зону сложных интердигитирующих контактов, разделенных между собой десмосомой. Энтероцит кишечной ворсинки в большей степени приспособлен для транспорта компонентов липидов, а не белков. Так, апикальная плазмалемма не участвует в эндоцитозе. На мембранах шероховатой эндоплазматической сети не обнаружены *COP*II покрытие и *COP*II-мембранные почки, специализирующиеся на концентрации и транспорте белков из шероховатой эндоплазматической сети к комплексу Гольджи. Между энтероцитами кишечной ворсинки были выявлены дендритические клетки, которые, предположительно, участвуют в транспорте хиломикронов через базальную мембрану, формируя в ней поры.

Ключевые слова: электронная микроскопия, каемчатый энтероцит, кишечная ворсинка.

Актуальность. С развитием методов молекулярной и клеточной биологии наши представления как о строении, так и о механизмах всасывания липидов в тонком кишечнике значительно расширились. При этом стало понятно, что детализация ультраструктуры энтероцита позволяет уточнить, а в ряде случаев по-новому посмотреть на механизмы транспорта липидов через эпителий кишечной ворсинки в лимфатический капилляр и возникновение ряда связанных с этим процессом патологических состояний [2].

Так, мы не встречали детального описания комплекса структур, формирующих барьер между просветом кишечника и просветом лимфатического капилляра. Известно, что энтероциты соединены друг с другом с помощью плотных, промежуточных, щелевых соединений и десмосом [1,3], образуют замковые контакты. Однако закономерности расположения и их функциональная роль не изучались. Не ясно насколько активно и как участвует каемчатый энтероцит в секреции белков и транспорте липидов. Нет морфологических обоснований механизмов транспорта липидов через гладкий эндоплазматический ретикулюм, *комплекс*

Гольджи (КГ) к плазматической мембране. Не ясен механизм выхода липидов в интерстиций и их прохождения через базальную мембрану и ряд других.

Цель исследования. Для последующей детализации механизмов транспорта липидов в кишечном эпителии мы поставили своей целью изучить ультраструктуру энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии так называемого относительного функционального покоя.

Материалы и методы исследования. Ультраструктура каемчатого энтероцита кишечной ворсинки мыши линии *C57BL* была изучена с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», 1977 г., Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренным вариантом 2000 г. В эксперименте участвовало шесть интактных животных, у которых через 12 часов после кормления животного под наркозом (комбинация препаратов золетила и рометара в соотношении 3/1, в дозе 0,1 мл на 100 г массы тела животного) иссекался участок верхнего отдела тощей кишки. Материал фиксировался 2,5% раствором глутарового альдегида и готовился для просвечивающей электронной микроскопии. Для этого материал промывали фосфатным буфером (*pH* 7,2), затем дополнительно фиксировали 1% раствором четырех окиси осмия в течение 1 ч, вновь отмывали фосфатным буфером и обрабатывали 1% раствором таниновой кислоты 40 мин, дегидратировали в этаноле восходящей концентрации, ацетоне и заливали в эпон-812. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме «*Leica ultracut R*» (*Austria*). Ультратонкие срезы контрастировали 0,4% раствором уранила ацетата и цитратом свинца, изучали под электронным микроскопом *Tecnai* 20 («*Philips*», *Netherlands*).

Морфометрический анализ проводился с помощью программы *Statistica* 6.0. До получения каждой расчетной величины анализировались как минимум 30 клеток. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Энтероцит ворсинки тонкой кишки мыши представлен поляризованной клеткой призматической формы. Апикальная часть плазмалеммы образует микроворсинки, которые формируют щеточную каемку с хорошо развитым гликокаликсом, электронная плотность которого повышается у основания ворсинок.

Анализ ультраструктуры энтероцита кишечной ворсинки подтвердил, что у половозрелых животных клетка больше приспособлена для транспорта компонентов липидов, чем трансцитоза белков. Апикальная плазмалемма не участвует в эндоцитозе.

В состоянии, функционального покоя (через 12 часов после кормления) на апикальной части плазмалеммы в основании крипт «щеточной каемки» инвагинации с электронноплотной каймой, характерной для клатринового покрытия, не встречаются. Непосредственно под микроворсинками в цитоплазме формируется зона, где отсутствуют эндоцитозные везикулы. Профили *шероховатой эндоплазматической сети* (ШЭС) немногочисленны. Мы не обнаружили на мембранах ШЭС электронноплотных участков, так называемое *COP*II покрытие (типичные для культивируемых клеток специализированные области выхода молекул из эндоплазматической сети), а также мембранных почек, покрытых *COP*II и локализованных с цистернами ШЭС. Это структуры транспорта белков к комплексу Гольджи [5,6].

Профили *гладкой эндоплазматической сети* (ГЭС) в энтероците многочисленны. Они локализуются в апикальной части клетки, часть из них в непосредственной близости от базолатеральной части плазматической мембраны около пояса адгезивных соединений. Между канальцами ГЭС лежат многочисленные митохондрии. Через 12 часов после кормления животных липидные включения в просвете канальцев ГЭС не обнаруживаются.

В центральной области энтероцита, ближе к апикальной поверхности расположено относительно крупное, овальной или округлой формы ядро, ориентированное вдоль длинной оси клетки с хорошо выраженными зонами эухроматина. Гетерохроматин сконцентрирован по периферии ядра, под нуклеолеммой.

Над ядром локализуются структуры КГ. Органелла представлена стопкой цистерн, состоящих из 5-6 уплощенных мешочков. Перфорированная цис-цистерна не выражена. Медиальные цистерны латерально имеют расширения с электронно-светлыми зонами. В непосредственной близости от цистерны КГ локализуются единичные округлые мембранные профили 50-100 нм в диаметре.

Энтероциты кишечной ворсинки образуют плотно расположенный слой клеток с хорошо развитыми межклеточными соединениями. Межклеточные контакты сложно организованы и представлены комплексом соединений трех типов, расположение которых имеет определенную закономерность. Сразу ниже основания микроворсинки межклеточная щель замкнута плотным контактом (*zonula occludens*). Контакт представляет собой участок базолатеральных частей плазмалемм соседних клеток шириной 0,2 мкм, на протяжении которого наблюдаются участки слияния наружных слоев плазмалеммы, в области которых выявляются тонкие филаменты. Плотный контакт между энтероцитами в апикальной части клеток, представляющий собой сплошной пояс, не только отделяет межклеточное пространство органа от его полости, но и регулирует латеральную диффузию липидов между апикальным и базолатеральным доменом плазмалеммы и ограничивают движение липидов в ее наружном монослое.

Под плотным соединением расположено промежуточное соединение – *zonula adherens*. Он также имеет вид сплошной полосы. На срезе межконтактная щель шириной 15-20 нм заполнена материалом средней электронной плотности. Зона, прилежащая к контакту со стороны цитоплазмы, имеет повышенную электронную плотность. К ней примыкает сеть тонких филаментов, которая вплетается в апикальное сплетение. Организация промежуточного контакта между энтероцитами кишечной ворсинки не только сохраняет целостность эпителиального слоя, но и обеспечивает морфологическую основу сокращения микроворсинок.

Ниже промежуточного контакта между соседними энтероцитами регистрируется щелевой контакт (*gap junction*), обеспечивающий межклеточную коммуникацию. На электронограммах он имеет вид специализированной области параллельных мембран, лежащих на расстоянии 2-3 нм. Далее располагается одна или несколько десмосом (*macula adherens*), разделенные обычно некоторым расширением межклеточной щели.

Ближе к базальной части плазмалемма соседних энтероцитов формирует зону сложных интердигитирующих контактов, разделенных между собой десмосомой. Длина и количество пальцевидных выростов энтероцитов в контакте выше в проксимальной и дистальной частях клетки. На уровне ядра интердигитации выражены в меньшей степени. Средняя длина контактной щели – 7,15±0,3 мкм. Наконец, завершает комплекс контактов базолатеральной части плазмалеммы десмосома, расположенная в непосредственной близости от базальной поверхности энтероцита. Большое количество десмосом имеется между зонами сложных интердигитирующих контактов. Они обеспечивает прочную клеточную адгезию. Внутри интердигитирующих контактов десмосом нет.

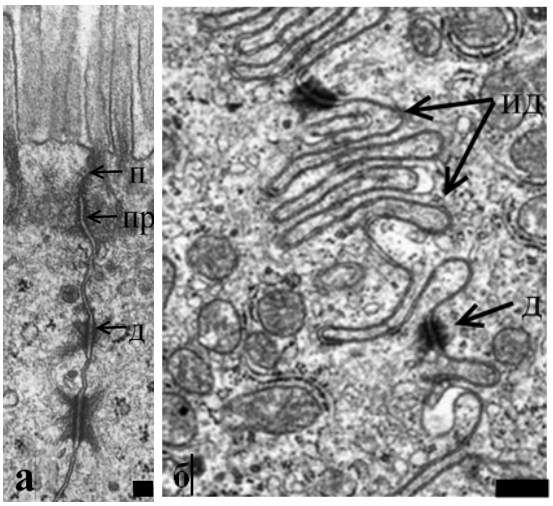


Рис. Межклеточные соединения энтероцитов. а – локализация соединений базолатеральной мембраны: п – плотный контакт; пр – промежуточный контакт; д – десмосома. Бар 100 нм. б – сложный интердигитирующий контакт (ид), разделенных между собой десмосомой (д). Бар 200 нм. ТЭМ

Базальная часть плазматической мембраны энтероцитов располагается на слое хорошо выраженной сплошной базальной мембраны, не имеющей пор, пригодных для проникновения хиломикронов из межклеточного пространства эпителиального пласта в интерстиций. Между тем, среди энтероцитов кишечной ворсинки обнаружены, кроме бокаловидных клеток и лимфоцитов, «светлые» клетки с относительно бедной органеллами цитоплазмой, морфологическая структура которых указывает на их принадлежность к дендритическим клеткам. Они не имеют интердигитирующих контактов с окружающими энтероцитами, но образуют с ними плотные соединения. Известно, что отростки дендритических клеток могут проникать через плотные соединения энтероцитов в просвет кишки и захватывать микроорганизмы [7,8]. Мы также предполагаем, что дендритические клетки участвуют и в транспорте хиломикронов через базальную мембра-

ну, формируя в последней поры. Дендритические клетки также образуют плотные соединения с энтероцитами, но не участвуют в образовании интердигитирующих контактов с энтероцитами.

Выводы. Таким образом, между просветом кишечника и просветом лимфатического капилляра формируется сложно организованный барьер, состоящий из комплекса различных структур: сетевидного и электронно-плотного околомембранного гликокаликса и комплекса межклеточных контактов с определенной закономерностью расположения.

Ультраструктурный анализ энтероцита кишечной ворсинки доказал, что основные структурные характеристики клетки приспособлены для транспорта компонентов липидов, а не белков.

Между энтероцитами кишечной ворсинки были выявлены и морфологически дифференцированы дендритические клетки. Наличие плотных соединений между дендритическими клетками и энтероцитами позволяет предположить, что дендритические клетки, которые контролируют антигенный состав пищи, образуя отростки, проникающие в просвет, не нарушают барьерной функции пояса плотных соединений.

ULTRASTRUCTURE OF THE LIMBIC ENTEROCYTE OF THE MOUSE INTESTINAL VILLUS IN A STATE OF RELATIVE FUNCTIONAL REST

T.E. KAZAKOVA[*], I.D. DIMOV[**], N.R. KARELINA[**], I.S. SESOROVA[*], A.D. KASHIN[*], A.A. MIRONOV[***]

[*]*FSBEI HE «Ivanovo State Medical Academy» MOH Russia, Sheremetevsky Ave., 8, Ivanovo, 153012, Russia*
[**]*FSBEI HE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» MOH Russia, Litovskaya St., 8, St. Petersburg, 194100, Russia*
[***]*Institute of Molecular Oncology (IFOM), Via Adamello 16, Milano, 20139, Italia*

Abstract. The article presents the results of studying the mouse limbic enterocyte ultrastructure of the intestinal villus in a state of relative functional rest. For examination by transmission electron microscopy in animals were taken an upper portion of the jejunum in 12 hours after feeding. A complex of structures, which form a complexly organized barrier between the lumen of the intestine and the lumen of the lymphatic capillary and consist of a reticular and electronically dense round robin glycocalyx and a complex of intercellular contacts with a certain regularity of location, has been detailed. Below the base of the microvillus, the intercellular gap is closed by a dense contact (zonula occludens), beneath which is the intermediate compound zonula adherens, below it is gap junction, followed by desmosomes (macula adherens). Near the basal part of the plasmolemma of neighboring enterocytes forms a zone of complex interdigitating contacts separated by a desmosome. Enterocyte intestinal villus is more adapted to transport components of lipids, rather than proteins. Thus, the apical plasmalemma does not participate in endocytosis. On the membranes of a rough endoplasmic reticulum, no COPII coating and COPII membrane membranes were found, which almost specialize in concentrating and transporting proteins from rough endoplasmic reticulum to the Golgi complex. Between the enterocytes of the intestinal villi, dendritic cells were identified, which, presumably, participate in the transport of chylomicrons through the basement membrane, forming pores in it.

Key words: electronic microscopy, limbic enterocyte, intestinal villus.

Литература

1. Карелина Н.Г. Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование): автореферат дис. … доктора медицинских наук. М.: РГМУ, 1994. 39 с.

2. Карелина Н.Р., Димов И.Д., Пелих К.И., Безнусенко Г.В., Сесорова И.С., Миронов А.А. Структурно-функциональные основы всасывания в кишеч-

References

1. Karelina NG. Morfogenez, mikroskopicheskaya anatomiya i ultrastruktura vorsinok toschej kishki (eksperimentalno-morfologicheskoe issledovanie) [Morphogenesis, microscopic anatomy and ultrastructure of jejunal villi (experimental morphological study)] [dissertation]. Moscow: RGMU; 1994. Russian.

2. Karelina NG, Dimov ID, Pelikh KI, Sesorova IS, Mironov AA. Strukturno-funkcionalnie osnovi vsasivaniya v kishechnoj vorsinke [Structural and func-

ной ворсинке // Russian Biomedical Research. 2017. Т. 2, № 2. С. 34–43.

3. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. Л.: Наука, 1994. 400 с.

4. Bannykh S.I., Rowe T., Balch W.E. The organization of endoplasmic reticulum export complexes // J. Cell Biol. 1996. Vol. 135(1). P. 19–35.

5. Mironov A.A., Mironov A.A. Jr., Beznoussenko G.V., Trucco A., Lupetti P., Smith J.D., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Martone M.E., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Luini A. ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. // Dev. Cell. 2003. Vol. 5(4). P. 583–594.

6. Polishchuk R.S., Polishchuk E.V., Mironov A.A. Coalescence of Golgi fragments in microtubule-deprived living cells. // Eur. J. Cell Biol. 1999. Vol. 78, № 3. P. 170–185.

7. Rescigno M., Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease // The Journal of Clinical Investigation. 2009. Vol. 119. P. 2441–2450.

8. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B., Francolini M., Rotta G., Bonasio R., Granucci F., Kraehenbuhl J.P., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria // Nat. Immunol. 2001. Vol. 2(4). P. 361–367.

tional bases of absorption in the intestinal villi]. Russian Biomedical Research. 2017;2(2):34-43. Russian.

3. Mironov AA, Komissarchik YaYu, Mironov VA. Metodi elektronnoj mikroskopii v biologii i medicine [Methods of electron microscopy in biology and medicine]. L.: Nauka; 1994. Russian.

4. Bannykh SI, Rowe T, Balch WE. The organization of endoplasmic reticulum export complexes. J. Cell Biol. 1996;135(1):19-35.

5. Mironov AA, Mironov AA Jr, Beznoussenko GV, Trucco A, Lupetti P, Smith JD, Geerts WJ, Koster AJ, Burger KN, Martone ME, Deerinck TJ, Ellisman MH, Luini A. ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. Dev. Cell. 2003; 5(4): 583-94.

6. Polishchuk RS, Polishchuk EV, Mironov AA. Coalescence of Golgi fragments in microtubule-deprived living cells. Eur. J. Cell Biol. 1999;78(3):170-85.

7. Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. The Journal of Clinical Investigation. 2009;119:2441-50.

8. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, Granucci F, Kraehenbuhl JP, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. Nat. Immunol. 2001;2(4):361-7.

Библиографическая ссылка:
Казакова Т.Е., Димов И.Д., Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Кашин А.Д., Миронов А.А. Ультраструктура энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 46–50.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 51–57
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 51–57

УДК: 612.018 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16119

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

Л.Г. АГАСАРОВ, А.М. ВАСИЛЕНКО, С.А. РАДЗИЕВСКИЙ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр курортологии и реабилитации Минздрава России, Новый Арбат ул., д. 32, Москва, 121099, Россия
Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов, ул. Летниковская, д. 5, Москва, 115114, Россия

Аннотация. Приведена краткая история развития и нынешнего состояния теории и практики рефлексотерапии – от древних воззрений традиционной восточной медицины до современных медико-биологических концепций. Одной из наиболее насущных проблем рефлексотерапии является критическая оценка её эффективности в формате доказательной медицины, в частности отсутствие или неполноценность плацебо контроля. Определённые сложности его осуществления при классических методах стимуляции акупунктурных точек действительно имеют место, данные существующих мета анализов, противоречивы. В результате серии работ показано, что фармакопунктура – ведение медикаментов в акупунктурные точки обеспечивает достижение более быстрого и устойчивого терапевтического эффекта за счет сложения рефлекторного и медикаментозного влияний. К тому же при использовании фармакопунктуры легче обеспечить плацебо контроль, она показана при широком спектре заболеваний и их профилактики. В частности, доказана ее высокая эффективность для восстановления сексуального здоровья мужчин. Арсенал лечебно-профилактических методов рефлексотерапии неуклонно расширяется, в том числе, за счёт разработки и внедрения низкоэнергетических, по сути – информационных способов воздействия на экстерорецептивные рефлексогенные зоны. Характерным примером может служить спектральная фототерапия, основанная на использовании источников света со спектрами испускания различных химических элементов. Результаты проведенных исследований, соответствующие требованиям доказательной медицины, нашли отражение в патентах на изобретения, клинических рекомендациях, монографиях и множестве статей. Современный этап развития рефлексотерапии в России соответствует стратегии ВОЗ по интеграции традиционной (комплементарной) медицины, в национальные системы здравоохранения.

Ключевые слова: рефлексотерапия, классическое иглоукалывание, спектральная фототерапия, фармакопунктура, дорсопатии, половые дисфункции.

Согласно определению *рефлексотерапии* (РТ), сформулированному в [1], она является системой поддержки гомеостаза и коррекции патологических состояний путем стимуляции взаимосвязанных рефлексогенных локусов различными факторами, преимущественно физической природы. При этом указывается на соответствие метода базовым принципам теории систем и системного анализа, с вытекающими отсюда благоприятными возможностями [9,11,14,17].

Четких представлений о зарождении метода нет, вплоть до гипотез о внеземном происхождении. Тем не менее, общепринята оценка метода как китайского, в основе которого лежит случайная находка. Дальнейшая история – многовековой переход от эмпирики к системе закономерностей [12,13]. Внедрение иглоукалывания в СССР в середине прошлого века протекало сложно, встречая сопротивление со стороны академической медицинской общественности. В 1976 г. был открыт Центральный НИИ рефлексотерапии, который выполнил задачу научного обоснования метода. Вклад в это направление внесли Российский научный центр восстановительной медицины и профильные кафедры ВУЗов. С 1997 г. РТ приобрела статус медицинской специальности. Сегодня возможность её освоения делегирована представителям без малого сорока клинических дисциплин. В стране подготовлено несколько десятков тысяч специалистов, из которых две с половиной тысячи входят в Профессиональную ассоциацию рефлексотерапевтов.

Представления о механизмах действия метода отличаются широким разнообразием. Согласно восточной трактовке, ряду органов человека соответствует некая морфофункциональная структура, обозначаемая как акупунктурный канал или меридиан. Считается, что, помимо внутреннего, он обладает наружным ответвлением, представленным цепью микро-

зон (точек). Воздействие на данные локусы обеспечивает достижение разнообразных эффектов. Ординарных (классических, постоянных) каналов всего 14. В условиях хронической патологии путем объединения ряда точек ординарных возникают дополнительные – экстраординарные (чудесные) каналы. По представлениям традиционной китайской медицины развитие болезни связано с нарушением циркуляции Ци по ординарным каналам. При этом экстраординарные каналы играют роль шунта, регулирующего распределение Ци в организме.

Ци – одна из базовых концепций древнекитайского мировоззрения. Ныне известно 8 толкований этой категории. В частности, она определяется как «*фундаментальная, континуальная, динамическая, пространственно-временная, духовно-материальная и витально-энергетическая субстанция, лежащая в основе устроения Вселенной*»[1]. В отечественных публикациях общая методология традиционной китайской медицины и система акупунктурных каналов анализируется с позиций теории функциональных систем. В качестве гипотетического аналога Ци рассматривается интегральный регуляторный континуум, объединяющий биохимические и биофизические процессы в организме [11]. Исходя из того, что акупунктурные точки характеризуются повышенной плотностью распределения периферических нервных волокон, густой периваскулярной сетью, обилием рыхлой соединительной ткани и тесными контактами всех этих элементов между собой [16] их следует рассматривать как локусы наиболее концентрированного представительства локального нейроэндокриноиммунного регуляторного континуума, а воздействия на них как форму регуляции его системного уровня [12].

Ориентируясь на общность происхождения кожи и нервной системы, каналы определяют как линии слияния зародышевых листков, а точки как элементы связи между одновременно формируемыми структурами. Более «заземленным» является рассмотрение каналов как нервных проводников, проходящих в покровах тела, оплетающих лимфатические и кровеносные сосуды, мышцы, с последующим переходом в нервные сплетения, спинной, головной мозг, а затем к внутренним органам. Приоритет функциональной деятельности над топографической ограниченностью позволяет рассматривать каналы в качестве функциональных систем [15].

В качестве теоретической базы РТ рассматривают рефлекторную теорию, исходно разработанную применительно к физиолечению. Согласно ей, введение иглы обеспечивает запуск местного, сегментарного и общего ответов. Особая роль придается эффекту аналгезии, к объяснению которого привлечены, помимо других, теории воротного контроля и формирования патологического генератора активности. Отсюда выделяют аналгетическое, иммуномодулирующее, вегето-регулирующее и другие влияния РТ [4,7,14].

Однако первостепенное значение может принадлежать неспецифическому ответу, воспроизводящему феномен адаптации к повторному действию мягкого стресса и ограничивающего влияние гиперадреналовых реакций [7,20]. Этот факт подтвержден реакцией животных на процедуру рефлексотерапии, близкой к ответу на стрессорное воздействие в виде роста содержания кортикостерона, вне существенных изменений уровня β-эндорфина, ключевого звена стресс-лимитирующей системы. Напротив, по завершении курсового воздействия отсутствие реакции на стресс сочетается с инверсией соотношения этих показателей.

В целом, оценивая пул исследований в области РТ, следует выделить теоретический и клинический блоки, а также применение метода с целью оздоровления и, отдельно – в спортивной медицине. Отметим, что за 15 лет в Диссертационном совете при Национальном центре, в котором работают авторы публикации, по тематике РТ защищено более 50 диссертаций, включая 14 докторских [4,15]. При этом критика отдельных работ относится в основном к невыполнению требований плацебо контроля. Действительно, в ряде научных обзоров 2000-х указывалось, что, не отрицая эффективности метода, ее нельзя считать доказанной. Причина подобной двойственности объясняется сугубо персонифицированным лечебным подходом. Исходя из этого, классическое иглоукалывание соотносят, как правило, с отличным от него видом воздействия. В случае верного подбора групп и адекватного статистического анализа нет повода не доверять получаемым данным.

Однако, учитывая версию о сопоставимости эффектов при раздражении кожных зон вблизи акупунктурных точек, заостряется во-

[1] *http://terme.ru/termin/ci.html#item-31605 http://vslovare.info/slovo/filosofskiij-slovar/tzi/47255*

прос возможности использования плацебо. В этом плане надо учитывать, что болезненность введения акупунктурной иглы может маскировать существующие различия. Кроме того, экспериментально доказано, что стимуляция акупунктурных точек вызывает более обширную активацию опиоидэргических структур ЦНС. В пользу различий механизмов РТ и конкурирующих способов аналгезии свидетельствуют и опыты с применением налоксона. Кроме того, субболевая электроакупунктура вызывает достоверно более высокое повышение порогов боли. Наконец, согласно данным современных мета анализов, с привлечением 17000 пациентов, редукция болевых ощущений различного генеза в ходе РТ превышает эффект плацебо [25,26]. Проблема плацебо контроля нивелируется при использовании *фармакопунктуры* (ФП). Метод заключается в инъекции различных агентов (в первую очередь, медикаментов) в акупунктурные точки. В 2002 г. первым в стране вышло пособие по ФП, в котором, дистанцируясь от одиозных воззрений, были систематизированы разрозненные сведения, с подведением под них научной базы [5].

В механизмах действия ФП выделяют ряд звеньев, включая рефлекторное, обусловливающее длительную стимуляцию точки в результате изменения объемных характеристик тканей. Определенную роль играют и формируемые множественные депо препарата. А так как в качестве агентов используют преимущественно комплексные средства, при умеренном разведении их компонентов, выдвинута гипотеза о низкоэнергетических механизмах взаимодействия точки и препарата. Подтверждением этому служат эффекты, выходящие за рамки сложения рефлекторного и медикаментозного влияний [2,3,18,22]. В этом случае нельзя исключать роль соединительной ткани как коммуникационной системы.

ФП посвящен ряд выполненных в нашем подразделении диссертаций. В первой из них (Путилина Н.Е., 2001) было доказано, что ФП при пояснично-крестцовой дорсопатии по результативности достоверно превосходит внутримышечное ведение медикамента. В следующей работе, в той же клинической модели (Болдин А.В., 2004) в качестве плацебо-контроля использовалось введение в акупунктурные точки. В этом исследовании также было установлено преимущество введения адекватного медикамента по сравнению с инъекциями физиологического раствора. В диссертации Кузьминой И.В. (2015) применялось 2 вида плацебо. Дополнительно к стандартной терапии использовался комплексный препарат или физиологический раствор, которые применяли внутримышечно и путем ФП. Непосредственно по завершении лечения отмечено преимущество ФП обоими агентами, что объясняется превалированием рефлекторных влияний. Однако, согласно данным катамнеза, именно в группе ФП препаратом рецидивы возникали достоверно реже.

С целью воспроизводимости этого феномена были выполнены исследования в процессе лечения пациентов с половыми дисфункциями у мужчин, ассоциированных с дорсопатией [6,19,23,24] (Мхитарян Г.А., 2006) и артериальной гипертензией (Садовский М.В. 2011). Результаты этих подтвердили, более высокую терапевтическую эффективность истинной ФП по сравнению с плацебо процедурами. Таким образом, ФП комплексными средствами обеспечивает достижение быстрого и устойчивого эффекта за счет сложения рефлекторного и медикаментозного влияний. Закономерность реакций, наблюдаемых в различных группах пациентов, свидетельствует в пользу универсальности эффектов и вероятности тонкого взаимодействия препарата и точки [3,22].

Результаты другого, скринингового обследования в ряде регионов страны, посвященного сохранению мужского здоровья, выявило снижение уровня половой активности у трети мужчин, котирующихся практически здоровыми. Доказано, что в основе данного ограничения лежит стереотипный комплекс «стертых» гуморальных, невротических и рефлекторно-сосудистых влияний [8]. На этой основе были разработаны и внедрены результативные физиологичные техники коррекции, в том числе, спектральная фототерапия. Эта инновационная технология основана на стимуляции рефлексогенных зон низкоэнергетическими источниками света со спектрами испускания различных химических элементов. Её применение сопровождается разнообразными эффектами, выходящими за рамки, классической РТ. С помощью спектральной фототерапии удаётся корректировать дефицит минеральных элементов в организме, который сопутствует многим широко распространённым заболеваниям [21].

Нынешний период развития РТ характеризуется интеграцией базирующейся на холизме

восточной и редукционизме западной медицины: «*В настоящее время мы находимся на стыке культур, когда восточная и западная медицина могут перекрестно дополнять друг друга и избавиться от фрагментированного понимания тела, ставшего помехой в развитии обеих на протяжении последней половины XX века. Именно исследователям медицины Востока и медицины Запада предстоит объединиться и решить эти сложные и важные вопросы*» [26]. Начавшийся с середины прошлого века импорт традиционной китайской медицины в Европу и Америку активно расширяется по настоящее время. Несмотря на проявляемый некоторыми представителями академической медицины скептицизм к РТ, она продолжает успешно использоваться как комплементарный метод в лечении многих заболеваний. Эта линия соответствует стратегии ВОЗ на интеграциию традиционной (комплементарной) медицины, включая рефлексотерапию, в национальные системы здравоохранения в виде приоритетных задач на период 2014-2023 годов [10].

ORGANIZATIONAL AND SCIENTIFIC ASPECTS OF ACUPUNCTURE

L.G. AGASAROV, A.M. VASILENKO, S.A. RADZIEVSKIY

National Medical Research Center of Balneology and Rehabilitation of the Ministry of Health of Russia, Novy Arbat street, 32, Moscow, 121099, Russia
Professional Association of Reflexologists, Letnikovskaya str., 5, Moscow, 115114, Russia

Abstract. The authors present a brief history of the development and current state of the theory and practice of reflexotherapy (RT) from the ancient views of traditional Oriental medicine to modern medical and biological concepts. One of the most pressing problems of RT is a critical assessment of its effectiveness in the format of evidence-based medicine, in particular the absence and inadequacy of placebo control. Certain difficulties of its implementation in the classical methods of stimulation of acupuncture points do take place. The data of existing meta-analyses are contradictory. As a result of a series of works it is shown that pharmacopuncture (AF) — management of medicines in acupuncture points provides achievement of faster and steady therapeutic effect due to addition of reflex and medical influences. In addition, it is easier to provide placebo control when using AF. AF, as well as other methods of RT, is indicated in a wide range of diseases and their prevention. In particular, high efficiency of AF for restoration of sexual health of men is shown. The Arsenal of therapeutic and preventive methods of RT is steadily expanding, including through the development and implementation of low — energy, in fact-information methods of impact on extra-perceptive reflexogenic zones. A typical example is spectral phototherapy based on the use of light sources with emission spectra of various chemical elements. The research results corresponding to the requirements of evidence-based medicine, are reflected in patents for inventions, clinical recommendations, monographs and many articles. The current stage of development of RT in Russia corresponds to the WHO strategy on integration of traditional (complementary) medicine into national health systems.

Key words: reflexotherapy, classical acupuncture, spectral phototherapy, pharmacopuncture, dorsopathy, sexual dysfunction.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Руководство по рефлексотерапии: учебное пособие. М., 2001. 304 с.

2. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях: учебное пособие. М., 2010. 96 с.

3. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура (фармакопунктурная рефлексотерапия). 3-е изд., перераб. и доп. М., 2015. 192 с.

References

1. Agasarov LG. Rukovodstvo po refleksotera-pii: uchebnoe posobie [Gids tot refleksologie: 'n handleiding]. Moscow; 2001. Russian.

2. Agasarov LG. Tehnologii vosstanovitel'nogo lecheniya pri dorsopatiyah [Herstel behandeling tegnologie met dorsopatijah]: uchebnoe posobie. Moscow; 2010. Russian.

3. Agasarov LG. Farmakopunktura (farmakopunkturnaya refleksoterapiya). 3-e izd., pererab. i dop [Pharmacopuncture (farmakopunkturnaja therapy).

4. Агасаров Л.Г., Бобровницкий И.П., Фролков Ф.К., Радзиевский С.А., Василенко А.М., Бокова И.А., Кузьмина И.В. Срез научных исследований, посвященных рефлексотерапии и традиционной медицине // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-12. URL: http://www.medtsu.tula.ru /VNMT/Bulletin/E2014-1/4975.pdf (дата обращения 13.11.2014).
DOI: 10.12737/6455.

5. Агасаров Л.Г., Васильченко Г.С., Карпов А.С., Фисенко В.П., Дрожжин Д.А. Методические рекомендации по клиническим испытаниям новых лекарственных средств, применяемых в мужской сексологии и сексопатологии // Ведомости НЦ экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. 2002. №2. С. 18–23.

6. Агасаров Л.Г., Гурцкой Р.А. Традиционная медицина в улучшении качества мужского здоровья // Традиционная медицина. 2009. № 2. С. 27–31.

7. Агасаров Л.Г., Радзиевский С.А., Солодовникова Т.С., Орехова Э.М., Кончугова Т.В. Применение рефлексотерапии для повышения адаптивных возможностей больных неврологического профиля // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2014. №8. С. 315.

8. Агасаров Л.Г., Разумов А.Н. Традиционная медицина в восстановлении сексуального здоровья мужчин. М., 2006. 197 с.

9. Брагинский М.Я., Буров И.В., Голушков В.Н., Добрынин Ю.В., Дрожжин Е.В., Еськов В.М., Еськов В.В., Козлова В.В., Куяров А.А., Пашнин А.С., Филатова О.Е., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А., Шумилов С.П. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Самара, 2011. Том IX.

10. Василенко А.М. Деятельность Всемирной Организации Здравоохранения в области народной, традиционной, альтернативной и комплементарной медицины // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2015. №1. С. 25–31.

3rd Edition, revised and dopolrnennoe]. Moscow; 2015. Russian.

4. Agasarov LG, Bobrovnickii IP, Frolkov FK, Radzievskii SA, Vasilenko AM, Bokova IA, Kuz'mina IV. Srez nauchnyh issledovanii, posvyaschennyh refleksoterapii i tradicionnoi medicine [Slice of scientific research on reflexology and traditional medicine]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Nov 13];1[about 10 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu. tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4975.pdf.
DOI: 10.12737/6455.

5. Agasarov LG, Vasil'chenko GS, Karpov AS, Fisenko VP, Drojjin DA. Metodicheskie rekomendacii po klinicheskim ispytaniyam novyh lekarstvennyh sredstv, primenyaemyh v mujskoi seksologii i seksopatologii [Methodical recommendations on clinical trials of new drugs used in male Sexology and sexual pathology]. Vedomosti NC ekspertizy i gosudarstvennogo kontrolya lekarstvennyh sredstv. 2002;2:18-23. Russain.

6. Agasarov LG, Gurckoi RA. Tradicionnaya medicina v uluchshenii kachestva mujskogo zdorov'ya [Traditional medicine to improve the quality of men's health]. Tradicionnaya medicina. 2009;2:27-31. Russian.

7. Agasarov LG, Radzievskii SA, Solodovnikova TS, Orehova EM, Konchugova TV. Primenenie refleksoterapii dlya povysheniya adaptivnyh vozmojnostei bol'nyh nevrologicheskogo profi-lya [Application of acupuncture to improve Adaptive possibilities of patients with neurologic profile]. Jurnal nevrologii i psihiatrii im. Korsakova. 2014;8:315. Russian.

8. Agasarov LG, Razumov AN. Tradicionnaya medicina v vosstanovlenii seksual'nogo zdorov'ya mujchin [Traditional medicine in restoring sexual health for men]. Moscow; 2006. Russian.

9. Braginskii MYa, Burov IV, Golushkov VN, Dobrynin YuV, Drojjin EV, Es'kov VM, Es'kov VV, Kozlova VV, Kuyarov AA, Pashnin AS, Filatova OE, Filatov MA, Filatova DYu, KHadarcev AA, KHadarceva KA, Shumilov SP. Sistemnyi analiz, uprav-lenie i obrabotka informacii v biologii i medicine [System analysis, information control and processing in biology and medicine]. Samara; 2011. Tom IX. Russian.

10. Vasilenko AM. Deyatel'nost' Vsemirnoi Organizacii Zdravoohraneniya v oblasti narodnoi, tradicionnoi, al'ternativnoi i komplementarnoi mediciny [The activities of the World Health Organization in the field of folk, traditional, alternative and complementary medicine]. Refleksoterapiya i komplementarnaya medicina. 2015;1:25-31. Russian.

11. Василенко А.М. Исторические параллели и современные интерпретации методологии чжень цзю // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2016. № 4. С. 31–38.

12. Василенко А.М. Нейроэндокринноиммунный регуляторный континуум как объединяющая концепция рефлексотерапии, соединительнотканной и физиологической регулирующей медицины // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2017. № 3. С. 24–38.

13. Василенко А.М. Традиционная китайская медицина в России: от русской духовной миссии в Пекине до профессиональной ассоциации рефлексотерапевтов // Рефлексотерапия и комплементарная медицина. 2012. №1. С. 16–30.

14. Василенко А.М. Чжень - цзю и рефлексотерапия: эволюция методологии и теории. Изд-во Lambert Academic Publishing, 2017. 91 с.

15. Василенко А.М., Радзиевский С.А., Агасаров Л.Г., Бугаев С.А. Рефлексотерапия в формате восстановительной медицины // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013. №1. С. 32–38.

16. Гурьянова Е.А., Любовцева Л.А. Особенности кожи в области точек акупунктуры. Чебоксары: изд-во Чувашского ун-та, 2009. 186 с.

17. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107.

18. Керсшот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Использование инъекций биопрепаратов в ежедневной практике: пер. с англ. М., 2013. 224 с.

19. Путилина Н.Е., Агасаров Л.Г. Дискус композитум в комплексном лечении вертеброгенных поясничных болевых синдромов // БМ: Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 32.

20. Радзиевский С.А., Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В.

11. Vasilenko AM. Istoricheskie paralleli i sovremennye interpretacii metodologii chjen' czyu [Historical parallels, and modern interpretations of methodology Tseng Chiu]. Refleksoterapiya i komplementarnaya medicina. 2016;4:31-8. Russian.

12. Vasilenko AM. Neiroendokrinnoimmunnyi regulyatornyi kontinuum kak ob'edinyayuschaya koncepciya refleksoterapii, soedinitel'notkannoi i fiziologicheskoi reguliruyuschei mediciny [Nejrojendokrinnoimmunnyj the regulatory continuum as a unifying concept of reflexotherapy, connective tissue and physiological regulating medicine]. Refleksoterapiya i komplementarnaya medicina. 2017;3:24-38. Russian.

13. Vasilenko AM. Tradicionnaya kitaiskaya medicina v Rossii: ot russkoi duhovnoi missii v Pekine do professional'noi associacii refleksoterapevtov [Radicionnaja Chinese medicine in Russia: from the Russian spiritual mission in Beijing to the Professional Association of refleksoterapevtov]. Refleksoterapiya i komplementarnaya medicina. 2012;1:16-30. Russian.

14. Vasilenko AM. Chjen' - czyu i refleksoterapiya: evolyuciya metodologii i teorii [Acupuncture and reflexology: the evolution of methodology and theory]. Izd-vo Lambert Academic Publishing; 2017. Russian.

15. Vasilenko AM, Radzievskii SA, Agasarov LG, Bugaev SA. Refleksoterapiya v formate vosstanovitel'noi mediciny [Reflexology in the format for regenerative medicine]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2013;1:32-8. Russian.

16. Gur'yanova EA, Lyubovceva LA. Osobennosti koji v oblasti tochek akupunktury [Features of the skin in the area of acupuncture points]. Cheboksary: izd-vo Chuvashskogo un-ta; 2009. Russian.

17. Zinchenko YuP, KHadarcev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

18. Kersshot Ya. Klinicheskoe rukovodstvo po biopunkture. Ispol'zovanie in'ekcii biopreparatov v ejednevnoi praktike: per. s angl [Clinical guide to biopunkture. The use of injection of biological products in daily practice: Lane. with Eng]. Moscow: 2013. Russian.

19. Putilina NE, Agasarov LG. Diskus kompozitum v kompleksnom lechenii vertebrogennyh poyasnichnyh bolevyh sindromov [Discus compositum in complex treatment of vertebral lumbar pain syndromes]. BM: Biologicheskaya medicina. 2000;1:32. Russian.

20. Radzievskii SA, Agasarov LG, Kuz'mina IV. Pre-

Превентивная рефлексотерапия в санаторно-курортной практике // Медицинская реабилитация в практической медицине. Н/Новгород, 2016. С. 4–6.

21. Рукин Е.М., Творогова А.В., Мигунов С.А., Шарипова М.М., Василенко А.М. Спектральная фототерапия // Медицинская технология. ФС №2010/120. 02.04.2010.

22. Степанченко А.В., Марьяновский А.А. Практикум по антигомотоксической фармакопунктуре. Введение. М., 2003. 80 с.

23. Agasarov L.G. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment // JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008. Т. 1, № 2. P. 110–113.

24. Langevin H.M., Schnyer R.N. Reconnecting the Body in Eastern and Western Medicine // Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2017. Vol. 23, №4. P. 238–241.

25. Vickers A.J., Cronin A.M., Maschino A.C. For the Acupuncture Trialists' Collaboration Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. Arch. Intern. Med., 2012.

26. Walsh N. Acupuncture does help for chronic pain. MedPage Today, 2012.

ventivnaya refleksoterapiya v sanatorno-kurortnoi praktike [Preventive therapy sanatorium-resort practice]. Medicinskaya reabilitaciya v prakticheskoi medicine. N/Novgorod; 2016. Russian.

21. Rukin EM, Tvorogova AV, Migunov SA, Sharipova MM, Vasilenko AM. Spektral'naya fototerapiya [Spectral phototherapy]. Medicinskaya tehnologiya. FS №2010/120. 02.04.2010. Russian.

22. Stepanchenko AV, Mar'yanovskii AA. Prakti-kum po antigomotoksicheskoi farmakopunkture. Vvedenie [Workshop on antihomotoxic farmakopunkture. Introduction]. Moscow; 2003. Russian.

23. Agasarov LG. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment. JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008;1(2):110-3.

24. Langevin HM, Schnyer RN. Reconnecting the Body in Eastern and Western Medicine. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2017;23(4):238-41.

25. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC. For the Acupuncture Trialists' Collaboration Acupuncture for Chronic Pain: Individual Patient Data Meta-analysis. Arch. Intern. Med; 2012.

26. Walsh N. Acupuncture does help for chronic pain. MedPage Today; 2012.

Библиографическая ссылка:
Агасаров Л.Г., Василенко А.М., Радзиевский С.А. Организационные и научные аспекты рефлексотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 51–57. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16119

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 58–70
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 58–70

УДК: 616.31:616-006:615.849.19 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236

КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРОФИЛАКТИКИ ОРАЛЬНЫХ МУКОЗИТОВ У ДЕТЕЙ МЕТОДАМИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

С.В. МОСКВИН[*], Д.А. ПРИТЫКО[**], Е.Ю. СЕРГЕЕНКО[**], Е.Н. ЛУКАШ[**], Л.И. ГУСЕВ[**]

[*]ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России», Студенческая ул., д. 40, Москва, 121165, Россия, e-mail: 7652612@mail.ru
[**]ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ, ул. Авиаторов, д. 38, Москва, 119620, Россия

Аннотация. В статье представлен опыт клинического применения лазерной терапии в детской онкологии для профилактики и лечении осложнений химиотерапии, оральных мукозитов. Впервые в мире для этой цели применено неинвазивное лазерное освечивание крови на синокаротидную зону (проекцию общей сонной артерии симметрично) и подколенные ямки симметрично с целью стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов. Ни у одного из 23 детей, прошедших курс лазерной терапии, осложнений не наблюдали: 6 детей с остеогенной саркомой в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5 лет), 4 ребёнка с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет), 10 детей с опухолями центральной нервной системы в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года), 4 ребёнка с рабдомиосаркомой в возрасте 4 года (2) и 8 лет (2), и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет.

Ключевые слова: детская онкология, оральный мукозит, лазерная терапия, лазерное освечивание крови.

Введение. *Оральные мукозиты* (ОМ) – эрозивно-язвенные поражения слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта у взрослых и детей, образующиеся в результате проведения противоопухолевой *химиотерапии* (ХТ), лучевой терапии области головы и шеи, а также трансплантации стволовых клеток [3,13,29]. Профилактикой и лечением ОМ, включая вопросы питания и борьбы с болевым синдромом больных, страдающих тяжёлой формой мукозита, занимаются во всех детских онкологических клиниках мира, однако, стандартные протоколы помощи при данном осложнении пока не разработаны. Частота рецидивов у больных онкологическими заболеваниями, даже на фоне профилактических мероприятий, может достигать 85-100% после высокодозной ХТ и лучевой терапии опухолей головы и шеи [38-41,60,63].

Возможность применения *лазерной терапии* (ЛТ) для лечения или профилактики развития мукозитов специалистами обсуждается достаточно давно, в том числе, проблема недостаточной эффективности протоколов лазерного освечивания [20,30]. В систематизированном исследовании *J.M. Bjordal* с соавт. (2011) [22] даются в целом верные рекомендации по параметрам лазерных терапевтических методик, но поскольку нет понимания механизмов *биологического действия* (БД) *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ), то выбор длины волны и режима работы лазера, исходя из того, что предлагают производители аппаратов, не позволяет получить удовлетворительный результат. Это вызывает вполне справедливые сомнения в воспроизводимости полученных данных [59]. Особенно очевидно проблема непонимания истинных, первичных механизмов БД НИЛИ и связанного с этим «блуждания в потёмках» в поиске оптимальных параметров методик лазерной терапии проявилось в сдвоенной работе наших голландских коллег [66,67].

Пора уже научиться выбирать *оптимальные параметры эффективной* ЛТ, исходя из требований биологической и клинической целесообразности, понимания механизмов БД НИЛИ, а не использовать то, что есть под рукой, приобретая у тех, кто ничего не понимает в методологии лазерной терапии и для кого лазерный аппарат лишь техническое устройство, параметры, их обоснование и назначение, абсолютно непонятны и неизвестны.

Мы уверены ещё и в том, что используемая всеми авторами соответствующих исследований локализация зон освечивания (основа методики лазерного освечивания) – область непосредственного поражения, не является оптимальной, поскольку в патогенезе мукозитов превалируют не местные патологические процессы, а системные нарушения.

Таблица 1

Результаты лазерной профилактики развития орального мукозита после химиотерапии у больных с различными онкологическими заболеваниями

Основное заболевание и методы лечения	Возраст пациентов, лет	Методика лазерной терапии	Развитие осложнений, %		Источник
			После ЛТ	Без ЛТ	
Рандомизированное проспективное контролируемое исследование участвовали в течение 93 эпизодов ХТ высокодозным метотрексатом по поводу острого лимфобластного лейкоза или лимфомы. 33 ребёнка: 17 – основная группа, 16 – группа сравнения	Основная, 1,7-17,9 (СВ – 5,9) Группа сравнения 1,2-16,3 (СВ – 8,4)	λ=670 нм, НР, М=30 мВт, *S*=0,5 см²; Э=12-24 с на одну зону. Для профилактики последовательно освечивали каждую из 13 поражённых зон: слева и справа – ткани щеки по линии смыкания зубов, ретромолярного пространства, боковых и вентральных поверхностей языка, а также нёба, верхней и нижней губ	59	88	Борис С.П. и др., 2016 [1]
Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, 32 цикла ХТ (21 для лечения остеосаркомы и 11 – острого лимфоидного лейкоза высокого риска)	7-23 (СВ – 14,6)	λ=685 нм, М=35 мВт, НР, Э=54 с на зону, 72 Дж/см². Точечно, перпендикулярно: слизистая скуловой кости слева и справа (две зоны с каждой стороны), слизистая внутренней губы сверху и снизу (одна зона в каждом квадранте), дно полости рта (по одной зоне на каждой стороне), боковой край языка (два зоны с каждой стороны), кончик языка (одна зона), гладкое нёбо (по одной зоне с каждой стороны) и губная комиссура.	27	73	*Abramoff M.M.F. et al.,* 2008 [11]
Рандомизированное двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое исследование III фазы Химорадиотерапия при плоскоклеточном раке (носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки) 94 пациента: 47– группа ЛТ, 47– группа плацебо.	Группа ЛТ, 53,5(±6,9) Группа плацебо, 55,7 (±8,6)	Для профилактики: λ=660 нм, М=100 мВт, S=0,24 см²; Э=10 с на зону, 1 Дж, 4 Дж/см². Контактно, девять зон на область: на слизистую оболочку губ, слизистую оболочку правой и левой щеки, левой и правой боковой границы языка, дно щеки и передняя часть языка Для лечения: в группе плацебо, при появлении признаков мукозита III-IV степени): 660 нм, 100 мВт, 1 Дж, 8 Дж/см²	40,4	78,7	*Antunes H.S. et al.,* 2013 [14]
Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование ХТ (рак легких, ЖКТ, кожи, груди, лимфома) 48 пациентов, по 24 в группах ЛТ и плацебо	Группа ЛТ, 17-72 (СВ –44,5±4,04) Группа плацебо, 18-79 (СВ –46,2±4,4)	λ=630 нм, М=30 мВт, 5 Дж/см². 10 зон: две на щёках, две на языке, две на дне полости рта, одна на мягком нёбе, одна на твёрдом нёбе	42	100	*Arbabi-Kalati F. et al.,* 2013 [15]
Многоцентровое рандомизированное исследование III фазы Радиотерапия (карцинома ротоглотки, гортаноглотки и ротовой полости) 30 пациентов: по 15 в группах ЛТ и плацебо	36-78 (СВ –60,4)	λ=633 нм, М=60 мВт и 25 мВт (1 пациент), 2 Дж/см², Э=33 и 80 с (1 пациент) на зону. 9 зон в ротоглоточной области: задняя треть внутренних поверхностей щёк, мягкое нёбо и передние тонзиллярные столбы	7,6	35,2	*Bensadoun R.J. et al.,* 1999 [19]
Рандомизированное исследование ХТ или трансплантация ГСК 60 детей (лейкемия, лимфома, солидные опухоли): 29 – группа ЛТ, 31 – контрольная группа	3-18 (СВ –8,7±4,3)	λ=780 нм, М=60 мВт, 4 Дж/см² На 5 областей: слизистая скул, слизистая губ, край языка, мягкое нёбо и подъязычная область	22,5 (на 8 день) 35,5 (на 15 день)	44,8 (на 8 день 44,8 (на 15 день)	*Cruz L.B. et al.,* 2007 [25]
ХТ (острый лимфобластный лейкоз) 40 детей: группы по 10 чел. профилактические – А1 и А2, лечебные В1 и В2	1-18	Профилактика: А1: λ=660 нм, М=100 мВт, *S*=0,028 см², Э=10 с на зону А2: λ=830 нм, М=100 мВт, *S*=0,028 см², Э=10 с на зону слизистая скулы слева и справа (две зоны с каждой стороны), внутренняя слизистая верхней и нижней губы (одна зона в каждом квадранте), дно полости рта (по одной зоне на каждой стороне), боковой край языка (два зоны с каждой стороны), кончик языка (одна зона), мягкое нёбо (по одной зоне с каждой стороны) и губная комиссура. Лечение: В1: λ=660 нм, М=100 мВт, *S*=0,028 см², Э=20 с на зону В2: λ=830 нм, М=100 мВт, *S*=0,028 см², Э=20 с на зону. Директно, на поражения мукозита	30 (А1) 50 (А2)	–	*de Castro J.F.L. et al.,* 2013 [26]
Двойное слепое рандомизированное плацебо исследование ХТ (гемобластозы) 55 пациентов: 27 –группа ЛТ, 28 – плацебо	Группа ЛТ, СВ –27,3±9,7 Группа плацебо, СВ – 29,7±11	λ=630 нм, М=30 мВт, НП, *S*=1 см², 5 Дж/см² 10 зон в задней трети внутренних поверхностей щёк, мягкого нёба и передних тонзиллярных столбов	31	41	*Djavid G.E. et al.,* 2011[27]
Тройное слепое, плацебо контролируемое исследование фазы III ХТ (рак головы и шеи) Группа ЛТ – 115, плацебо – 124	35-65 лет	λ=633 нм, 24 мВт/см², *S*=1 см², Э=125 с на зону, 3 Дж на зону 6 участков (края языка, дно полости рта, слизистая оболочка щёк, слизистая оболочка губ, мягкое нёбо и ротоглотка)	25	77	*Gautam A.P. et al.,* 2013[32]
Профилактика. Проспективное исследование ХТ (солидные опухоли) 26 пациентов	СВ – 51 (32-73)	λ=650 нм, М=100 мВт и 780 нм, М=50, 250 и 600 мВт, *S*=см², Э=33 с на зону, 2 Дж/см² На нижние и верхние губы, правые и левые щёки, правая и левая часть языка, твёрдое и мягкое нёбо, дёсны справа и лева, уздечка языка	19	–	*Genot-Klastersky M.T. et al.,* 2008[34]
Лечение. Проспективное рандомизированное исследование ХТ (гемобластозы) 36 пациентов: группа ЛТ – 18, плацебо -18	Группа ЛТ, СВ – 56 (23-73), группа плацебо СВ – 44 (21-64)		17	89	
Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы Химиорадиотерапия (плоскоклеточный рак или недифференцированная карцинома полости рта, глотки, гортани или метастазы в шею с неизвестным основным раковым участком) 75 пациентов: 37– группа ЛТ, 40 – плацебо	Группа ЛТ, 53,1±9,4 (СВ – 55) Группа плацебо, 53,2±10,3 (СВ – 55,5)	λ=660 нм, М=10 мВт, *S*=4 мм², Э=10 с на зону, 2,5 Дж/см² 9 областей, точечно: нижние и верхние губы, правые и левые щёки, дорсальная и вентральная часть языка, твёрдое и мягкое нёба, правые и левые дёсны и уздечка языка	11-11-22 (на 2-4-6 неделе)	13-32-24 (на 2-4-6 неделе)	*Gouvêa de Lima A. et al.,* 2012[35]
Рандомизированное исследование ХТ и/или радиотерапия (гематологические или онко-гематологические заболевания, аллогенная трансплантация ГСК) 22 пациента: 12 – группа ЛТ, 10 – группа 2 (полоскание рта специальным раствором: 0,15 г бензидамина, 1,13 г нистатина, 2 г нейтротоксина и 10 мл дистиллированной воды)	Группа ЛТ, СВ – 32,7 Группа 2, СВ – 27,5	λ=660 нм и 780 нм через день, М=25 мВт, Э=10 с, 6,3 Дж/см². Контактно на слизистую	66,7	80	*Khouri V.Y. et al.,* 2009[42]
Плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ХТ или трансплантация ГСК 21 ребенок: группа ЛТ – 9, плацебо – 12.	СВ – 8,2 (±3,1) Группа ЛТ, 9,0±3,3 Группа плацебо, 7,8±3,0	λ=830 нм, М=100 мВт, 4 Дж/см². Основные зоны: дно полости рта и латеральная/вентральная часть языка	11,1	75	*Kuhn A.,* 2009[44]
Рандомизированное контролируемое односторонне слепое исследование Трансплантация ГСК 25 пациентов: группа ЛТ – 11, контрольная группа – 14	Группа ЛТ, 36,8±17,3 Контрольная группа, 36,6±12,5	λ=660 нм, М=40 мВт, *S*=0,04 см², Э 4 с на зону, 0,16 Дж, 4 Дж/см². 10 зон на область: слизистая губ, слизистая щёк справа и слева, латеральная часть языка справа и слева, вентральная часть языка и дно щеки	27,2	57,1	*Silva G.B.L. et al.,* 2015[56]

Примечание: СВ – средний возраст (*average age*); ЛТ – лазерная терапия; λ – длина волны; НР – непрерывный режим; М – мощность; *S* – площадь; Э – экспозиция

К настоящему времени опубликовано достаточно большое число исследований, достоверно, относительно плацебо, доказывающих эффективность лазерной терапии для лечения детей с мукозитами после ХТ: снижение вероятности развития осложнения, тяжести заболевания и уровня боли [40,51]. Для наглядности в табл. 1 представлены сравнительные данные нескольких исследований по основному показателю – осложнения на фоне лазерной терапии и без неё. Обращаем внимание, что большая часть исследований проведена для взрослых, не для детей, однако общая картина достаточно очевидна.

Имея значительный опыт оказания специализированной медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, основные свои усилия мы всегда направляли на совершенствование методики ЛТ. Статистика последних 6 лет показала, что на фоне профилактических курсов лазерной терапии ОМ развивался у 14% детей (без них – до 80%), позволяя сократить нахождение в стационаре детей в среднем на 4-5 дней и снизить стоимость лечения до 10 раз [7]. В процессе работы мы также пришли к выводу, что процент осложнений может быть снижен практически до нуля, если оптимизировать методику ЛТ (протокол лечения). Поиск путей к снижению частоты развития ОМ при проведении химиотерапии привёл нас к изучению изменений в фагоцитарной активности лейкоцитов, как одного из частных механизмов БД НИЛИ [6], под влиянием методики *неинвазивного лазерного освечивания крови* (НЛОК).

Клинические примеры. В период с апреля 2017 по март 2018 г. лечение получили 23 ребёнка: 6 детей с остеогенной саркомой в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст 13,5 лет), 4 ребёнка с саркомой Юинга в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст 9 лет), 10 детей с опухолями центральной нервной системы в возрасте от 1,5 до 10 лет (средний возраст 5,2 года), 4 ребёнка с рабдомиосаркомой в возрасте 4 года (2) и 8 лет (2), и один ребёнок с опухолью Вилмса был в возрасте 6 лет. У 18 пациентов ранее уже проводилась высокодозная полихимиотерапия, которая осложнялась развитием ОМ, у 5 детей ХТ проведена впервые.

За 1-3 дня до начала ХТ всем детям назначали НЛОК ежедневно по известной методике [49,50], согласно официальным клиническим рекомендациям [5]. Детям до 12 лет – 1-2 процедуры, более старшего возраста – до трёх.

Протокол лазерной терапии (НЛОК): длина волны 904 нм, импульсный режим, длительность светового импульса 100 нс, частота 50 Гц, импульсная мощность 5-7 Вт, площадь светового пятна 4 см^2, экспозиция 1-2 мин, ежедневно по 1 процедуре. Освечивание проводили одновременно двумя лазерными излучающими головками симметрично на синокаротидные зоны (1, рис. 1) или под коленной ямкой (2, рис. 1).

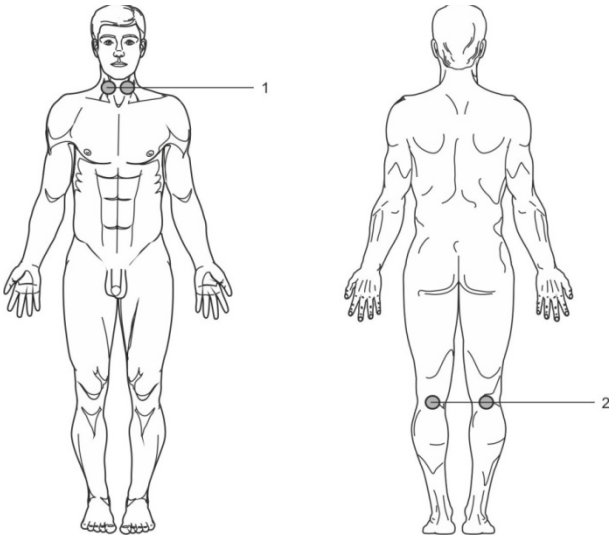


Рис. 1. Зоны воздействия НЛОК

Для объективизации результатов лечения оценивали фагоцитарную активность лейкоцитов, поскольку НИЛИ через положительное влияние на этот процесс препятствует развитию микрофлоры, даже при лейкопении [6,35,36]. Фагоцитарная активность лейкоцитов также является одним из факторов состояния неспецифической резистентности организма.

Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,05 мл инкубировалась в конических пробирках при температуре 37^oC с 0,05 мл промытой суспензией латекса. Через 5 мин и через 1 час готовились мазки, которые окрашивались по Романовскому-Гимзе. Затем подсчитывался *фагоцитарный индекс* (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток из 100 клеток фагоцитов и *фагоцитарное число* (ФЧ) – среднее количество частиц, захваченных одной клеткой.

Клинический пример 1. Ребёнок П., 14 лет, поступил в отделение детской онкологии с диагнозом: остеогенная саркома. В период предоперационной подготовки ребёнок по-

лучал высокодозный метотрексат в дозе 12 000 мг/м^2, что составило 15 000 мг. Учитывая, что при первом же введении препарата у ребёнка развился оральный мукозит 2 степени, до получения очередной дозы ребёнку провели 3 процедуры НЛОК. Из табл. 2 видно, что ЛТ позволила увеличить процент активных фагоцитов, который сохранился вплоть до 10 дня. Оральный мукозит у ребёнка не развился.

Таблица 2

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента П., 14 лет

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	24,00	11,7	44,00	16,6
Сразу после 3-х процедур ЛТ	68,00	7,5	73,00	13,9
Через 10 дней после окончания ЛТ	74,00	8,1	71,00	10,1

Клинический пример 2. Ребёнок С., 7 лет, поступил 9.10.17 в отделение детской онкологии для проведения программной *полихимиотерапии* (ПХТ) по протоколу *SIOPLGG*2010. Анамнез заболевания: болеет с лета 2016 г., головные боли, снижение остроты зрения. При МРТ ЦНС от 06.05.17 – многоочаговая опухоль ХСО с распространением на ножки мозга, миндалины и базальные ядра с 2-х сторон, зрительные нервы. Смещение срединных структур на 9 мм влево. 23.05.17 – частичное удаление опухоли (биопсия) – диагноз: фибриллярная астроцитома (глиома низкой степени злокачественности). Клинический диагноз: *С* 71.8 Глиома низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области, интракраниальных отделов зрительных нервов, подкорковых структур, височной области и островковой области слева. Состояние после частичной резекции опухоли. Продолженный рост опухоли. Состояние после выполнения вентрикуло-перитонеального шунтирования, состояние на момент проведения этапа программной цикловой ПХТ по протоколу *SIOPLGG*-2010, кл.гр.2. Выраженный эффект. Осложнения основного диагноза: *G*81.1 левосторонний гемипарез. *H* 47.2 органическое поражение проводящих путей зрительного анализатора. *H* 50.0 косоглазие содружественное сходящееся. *H* 55 нистагм горизонтальный. *K* 71.9 Гепатологическая токсичность 1 степени. Сопутствующий диагноз: *B* 18.2 вирусный гепатит *C*.

12.10.17 – проведена хирургическая операция – Имплантация вентрикуло-перитонеального шунта *MiethkeproGAV(5)* + *ShuntAssisistant* с эндоскопической установкой вентрикулярного катетера. Эндоскопическая септостомия. С 01.11.17 ребёнок начал получать программную цикловую ПХТ по протоколу *SIOPLGG*-2010. Лечение переносил с гепатологической токсичностью 1 степени, с винкристиновой нейропатией 2 степени.

После 12 недель программной цикловой ПХТ проведено исследование фагоцитарной активности лейкоцитов (табл. 3), и учитывая плохие показатели назначили 4 процедуры НЛОК.

Таблица 3

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (первое исследование)

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	4	3,5	24	10,4
На 2 день после ЛТ	16	11,8	44	15,3
На 5 день после ЛТ	18	10,6	54	14,1
На 10 день после ЛТ	20	7,8	30	16,9

Как видно из табл. 3, сразу после ЛТ фагоцитарный индекс вырос почти в 2 раза, а фагоцитарное число в 1,5 раза. Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился. Отмечено увеличение ФЧ даже после окончания курса химиотерапии.

Перед очередным курсом ПХТ ребёнку проведено только 2 процедуры НЛОК, поскольку показатели фагоцитарной активности были достаточно высокими. На хорошем уровне эти показатели остались и после окончания ПХТ (табл. 4), которую ребёнок перенёс хорошо. Оральный мукозит не развился.

Перед следующим курсом ПХТ мы провести только один сеанс ЛТ. В мазке, сделанном после 5 мин инкубации крови в термостате, фагоцитоз отсутствовал. Через час инкубации, в мазке отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. Сразу после процедуры ЛТ была взята кровь на исследование и выявлено, что фагоцитоз резко увеличился (табл. 5).

Химиотерапию ребёнок перенёс удовлетворительно. Оральный мукозит не развился.

Таблица 4

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (второе исследование)

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	18	6	78	12,8
На 8 день после ЛТ	12	8,8	74	16,9

Таблица 5

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов пациента С., 7 лет (третье исследование)

Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации, мин			
	5		60	
	ФИ, %	ФЧ	ФИ, %	ФЧ
До лазерной терапии	Фагоцитоз отсутствует		20	3,4
Через 1 час после ЛТ	8	12,2	44	14,5
На 3 день после ЛТ	64	12,2	100	13,7

Результаты и их обсуждение. В общей сложности в группе, состоящей из 23 пациентов, было проведено 47 процедур НЛОК, ни в одном случае ОМ не развился, не было зафиксировано других осложнений. Клинический опыт показал высокую эффективность и безопасность ЛТ, направленной на профилактику развития осложнений ХТ, в первую очередь орального мукозита, и стимулирующей фагоцитарную активность лейкоцитов.

Количество назначаемых процедур НЛОК, в первую очередь, зависит от исходного показателя фагоцитарной активности лейкоцитов. При высоких значениях достаточно 1-2 процедуры, при низких их количество может быть увеличено. Поскольку ЛТ проводится 1 раз в день, то процедуры продолжаются, соответственно, до 3-4 дней.

Как было отмечено ранее, профилактические курсы лазерной терапии не дают развиться оральному мукозиту, тем самым значительно снижая затраты на содержание пациентов в стационаре и общую стоимость лечения [7]. Высокая эффективность НЛОК объясняется, на наш взгляд, несколькими факторами и реализуется через многочисленные механизмы лазерной биомодуляции.

Основной причиной развития токсических эффектов химиолучевой терапии является общность мишеней цитостатической терапии, как в опухоли, так и в нормальных тканях. Развивающаяся при применении цитостатиков и радиационного воздействия токсичность является фактически продолжением их терапевтической активности, которая реализуется через различные механизмы повреждения клетки: повреждения генетического аппарата клетки; активация процессов свободно-радикального окисления; повреждения клеточных мембран; нарушения процессов синтеза белка и клеточного деления; нарушения энергетического обмена [10]. При этом многочисленными исследованиями показано, что НИЛИ предотвращает апоптоз клеток [23,24], усиливает пролиферацию фибробластов [21,53,64,65], кератиноцитов [37,45], эндотелиальных клеток [16,18,24,48], активирует антиоксидантную систему [31,37].

Известно, что регуляторами процесса заживления ран являются различные ростовые факторы, такие как *фактор некроза опухоли* (TNF-α), основной *фактор роста фибробластов* (*bFGF*), *фактор роста кератиноцитов* (*KGF*) и др., причём все они, в свою очередь, прекрасно могут контролироваться с помощью НИЛИ [12,33,47,51,52,55,57,64].

Дизрегуляторные расстройства с подавлением неспецифической резистентности организма связаны с Ca^{2+}-зависимыми нарушениями тиолдисульфидного статуса, развитием общей и метаболической иммунодепрессии [4,9]. Результаты исследований показали, что реакция организма на НИЛИ выражается в фазовом изменении тиолзависимых компонент клеток, активности различных ферментов крови (Na^{+}, K^{+}- и *Mg*-АТФазы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы, сукцинатдегидрогеназы), причём скорость развития реакции и сила её проявления зависят от энергетических и, особенно, временных параметров методики лазерного освечивания [8].

У больных раком орофарингеальной области, получающих химиолучевую терапию, в периферической крови нарушается баланс про- и противовоспалительных цитокинов (за счёт повышения в 4-7,5 раз содержания *IL-1*, *IL*-6 и *TNF-α*) и иммуноглобулинов *sIgA* и *IgA*, что является следствием развития воспалительного процесса и компенсаторных реакций организма на системном и местном уровне. При этом концентрация иммуноглобулина *sIgA* в слюнной жидкости уменьшается в среднем на 30-40% у больных с мукозитами I-II степени и бо-

лее чем в 2 раза – у пациентов с оральными мукозитами III-IV степени, что является одной из причин развития дисбактериоза (с преобладанием кандидоза) в полости рта [10]. Нет никаких сомнений в нормализующем влиянии НИЛИ на регулирование всех представленных компонент иммунной системы, что обеспечивает противовоспалительный эффект ЛТ [17,28,43,46,54,57,58,61,62].

Важным звеном патогенеза химиолучевого ОМ является нарушение микробиоценоза полости рта, количество колоний негемолитического стрептококка, стафилококка, энтеробактерий в слизистой оболочке в среднем в 3 раза, а наибольший рост (в 5 раз) отмечается у дрожжевых грибов *Candida albicans* и *Candida glabrata* [10]. При этом хорошо известны бактериостатическое и бактерицидное действие НИЛИ на микрофлору [2]. Стимуляция фагоцитарной активности лейкоцитов не даёт развиться патогенной микрофлоре, тем самым предотвращая образование колоний на образующихся язвочек слизистых оболочек ротовой полости.

Многочисленные исследования российских учёных доказали, что НЛОК нормализует микроциркуляцию, активизирует работу эндотелиоцитов, стимулируя их функциональную активность за счёт дилатации и раскрытия резервных капилляров, обеспечивая тем самым доступ кислорода к эпителиальным клеткам и способствуя активации клеточного метаболизма [6].

Заключение. Опыт нашей работы убедительно показывает, что ЛТ при правильном задании параметров методики позволяет практически полностью исключить развитие ОМ у детей после химиотерапии. Анализ крови на фагоцитарную активность лейкоцитов у онкологических больных позволяет определить фактическую готовность организма к противостоянию инфекциям. Если ранее развитие ОМ ранее предсказать было невозможно, то с внедрением дополнительного исследования, результативность прогноза существенно возрастает, также появляется способ объективной рекомендации по назначения процедур лазерной терапии.

Если говорить о самой методики НЛОК, то она может быть усовершенствована за счёт использования также импульсного (длительность светового импульса 100-150 нс), но не инфракрасного (904 нм), а красного (635 нм) НИЛИ [6,49].

Сравнение эффективности профилактики ОМ непосредственным освечиванием НИЛИ слизистой оболочки ротовой полости и НЛОК наглядно демонстрирует преимущество последнего метода. Из всего вышеизложенного следует, что профилактика орального мукозита должна включать следующие мероприятия:

1. Сразу при поступлении в стационар пациент должен осматриваться стоматологом, и при необходимости проводиться санация ротовой полости.

2. В отделении вместе с другими анализами необходимо также брать кровь на определение фагоцитарной активности лейкоцитов. Исходя из полученных данных, принимается решение о проведении НЛОК и количестве необходимых процедур.

При низкой фагоцитарной активности ребёнку проводятся профилактические сеансы лазерной терапии (НЛОК), а при высокодозной ПХТ можно добавить и медикаментозную деконтаминацию слизистой полости рта.

A BRIEF LITERATURE REVIEW AND OWN CLINICAL EXPERIENCE IN PREVENTING ORAL MUCOSITIS IN CHILDREN USING LOW LEVEL LASER THERAPY

S.V. MOSKVIN[*], D.A. PRITIKO[**], E.Y. SERGEENKO[**], E.N. LUKASH[**], L.I. GUSEV[**]

[*]O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency, 40 Studencheskaya street, Moscow, 121165, Russia, 7652612@mail.ru, www.lazmik.ru
[**]V.F. Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, 38 Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia

Abstract. The article describes the experience of clinical application of low-level laser therapy in pediatric oncology for the prevention and treatment of chemotherapy complications such as oral mucositis. For this, for the first time in the world noninvasive laser blood illumination is symmetrically used on the sinocarotid zone (on the projection of the common carotid artery symmetrically) and popliteal fossa in order to stimulate the phagocytic activity of leukocytes. None of the 23 children who underwent laser therapy course had any complications: 6 children aged 7 to 17 years (mean age 13.5 years) with osteogenic sarcoma, 4

children aged 5 to 15 years (mean age 9 years) with Ewing sarcoma, 10 children aged 1.5 to 10 years (mean age 5.2 years) with central nervous system tumors, 4 children aged 4 years (2) and 8 years (2) with rhabdomyosarcoma and one child aged 6 years with the Wilms tumor.

Key words: pediatric oncology, oral mucositis, low-level laser therapy, laser blood illumination.

Согласие пациентов

Лечение проводилось на основе добровольного информированного согласия пациентов, а именно, дети и их родители были осведомлены о сути проводимой терапии. Было получено согласие на фиксацию данных результатов их лечения в журналах регистрации, а также возможной публикации в специальной научной литературе без указания имён и использования фотографий.

Литература

1. Борис С.П., Попруженко Т.В., Красько О.В. Фотобиомодуляция тканей полости рта в профилактике и лечении мукозита, вызванного полихимиотерапией у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 29–33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-29-33.

2. Дмитриев Г.А., Мандель А.Ш., Данилова Т.Н. Электронно-микроскопическая оценка биомеханизма воздействия лазерного излучения на микрофлору при ксеротическом облитерирующем боланопостите // Вестник дерматологии. 1986. № 1. С. 31–34.

3. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. А.Н. Лищука. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.

4. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского Ун-та, 2003. 208 с.

5. Москвин С.В., Герасименко М.Ю., Гейниц А.В. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. М., 2015. 80 с.

6. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. 896 с.

7. Притыко Д.А., Сергеенко Е.Ю., Тимохин Е.В., Гусев Л.И. Лазерная терапия при лечении осложнений химиотерапии в детской онкологии // Лазерная медицина. 2017. Т. 21, № 3. С. 8–12.

References

1. Boris SP, Poprujenko TV, Kras'ko OV. Fotobiomodulyaciya tkanei polosti rta v profilaktike i lechenii mukozita, vyzvannogo polihimioterapiei u detei [Fotobiomoduljacija tissues of the oral cavity in the prevention and treatment of mucositis induced by polihimioterapiej in children]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2016;15(3):29-33. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-29-33. Russian.

2. Dmitriev GA, Mandel' ASh, Danilova TN. Elektronno-mikroskopicheskaya ocenka biomehanizma vozdeistviya lazernogo izlucheniya na mikrofloru pri kseroticheskom obliteriruyuschem bolanopostite [Electron-microscopic evaluation of biomehanizma effects of laser radiation on microflora in obliteriruuschem kseroticheskom bolanopostite]. Vestnik dermatologii. 1986;1:31-4. Russian.

3. Ivanov DV, KHadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noi medicine: Monogra-fiya. Pod red. A.N. Lischuka [Cell technologies in regenerative medicine: monograph. Edited by A.n. Lishhuka]. Tula: Tul'skii poligrafist; 2011. Russian.

4. Kruteckaya ZI, Lebedev OE, Kurilova LS. Mehanizmy vnutrikletochnoi signalizacii [Me-chanisms of intracellular signaling]. SPb.: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo Un-ta; 2003. Russian.

5. Moskvin SV, Gerasimenko MYu, Geinic AV. Lazernaya terapiya v lechebno-reabilitacionnyh i profilakticheskih programmah: klinicheskie rekomendacii [Laser therapy in treatment and rehabilitation and prophylactic programs: clinical recommendations]. Moscow; 2015. Russian.

6. Moskvin SV. Osnovy lazernoi terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 1 [Basics of laser therapy. Series "Effective laser treatment. Volume 1]. Moscow–Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.

7. Prityko DA, Sergeenko EYu, Timohin EV, Gusev LI. Lazernaya terapiya pri lechenii oslojnenii himioterapii v detskoi onkologii [Laser therapy in the treatment of complications of chemotherapy in Pediatric Oncology]. Lazernaya medicina. 2017;21(3):8-12. Russian.

8. Родионова Л.П., Макарова И.Н., Ушкова И.Н. Тканевые тиолы как возможные тесты для гигиенического нормирования лазерного излучения. Влияние лазерного излучения на здоровье человека / Под. ред. В.В. Соколовского и А.С. Иванова. Л.: ЛСГМИ, 1985. С. 16–18.

8. Rodionova LP, Makarova IN, Ushkova IN. Tkanevye tioly kak vozmojnye testy dlya gigienicheskogo normirovaniya lazernogo izlucheniya. Vliyanie lazernogo izlucheniya na zdorov'e cheloveka. Pod. red. V.V. Sokolovskogo i A.S. Ivanova [Fabric thiols as possible tests for hygienic regulation of laser radiation. Influence of laser radiation on human health. Edited by V.v. Sokolovskiy and A. S. Ivanova]. L.: LSGMI; 1985. Russian.

9. Соколовский В.В. Тиолсульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. СПб., 1996. 31 с.

9. Sokolovskii VV. Tiolsul'fidnoe sootnoshenie krovi kak pokazatel' sostoyaniya nespecificheskoi rezistentnosti organizma [Tiolsulfidnoe blood ratio as an indicator of the condition of nonspecific resistance]. SPb.; 1996. Russian.

10. Ярцева А.А. Патофизиологические основы применения дисульфидов глутатиона в качестве средств профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов у больных раком орофарингеальной области: дис. … д-ра мед. Наук. СПб.: ФГБУ ВПО «Военномедицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, 2014. 261 с.

10. Yarceva AA. Patofiziologicheskie osnovy primeneniya disul'fidov glutationa v kachestve sredstv profilaktiki i lecheniya himioluchevyh oral'nyh mukozitov u bol'nyh rakom orofarin-geal'noi oblasti [Pathophysiological basis of application of disulfides glutathione as a means of prevention and treatment of oral himioluchevyh mukozitov oropharyngeal cancer patients] [dissertation]. SPb.: FGBU VPO «Voennomedicinskaya akademiya im. S.M. Kirova» Minoborony RF; 2014. Russian.

11. Abramoff M.M.F., Lopes N.N.F., Lopes L.A. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients // Photomedicine and Laser Surgery. 2008. Vol. 26, №(4). P. 393–400. DOI:10.1089/pho.2007.214

11. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. Photomedicine and Laser Surgery. 2008;26(4):393-400. DOI:10.1089/pho.2007.2144

12. Aimbire F., Albertini R., Pacheco M.T.T. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFα levels in acute inflammation // Photomedicine and Laser Surgery. 2006. Vol. 24, №1. P. 33–37. DOI: 10.1089/pho.2006.24.33

12. Aimbire F, Albertini R, Pacheco MTT. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFα levels in acute inflammation. Photomedicine and Laser Surgery. 2006;24(1):33-7.
DOI: 10.1089/pho.2006.24.33

13. Al-Dasooqi N., Sonis S.T., Bowen J.M. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis // Support Care Cancer. 2013. Vol. 21, №11. P. 3233–3241. DOI: 10.1007/s00520-013-1900-x

13. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. Support Care Cancer. 2013;21(11):3233–41.
DOI: 10.1007/s00520-013-1900-x

14. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation // Radiother Oncol. 2013. Vol. 109. P 297–302.
DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010

14. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. Radiother Oncol. 2013;109:297-302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010

15. Arbabi-Kalati F., Arbabi-Kalati F., Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapyinduced mucositis // Acta Med Iran. 2013. Vol. 51, № 3. P. 157–162.

15. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapyinduced mucositis. Acta Med Iran. 2013;51(3):157-62.

16. Basso F.G., Pansani T.N., Cardoso L.M. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor // Lasers in Medical Science. 2018. Vol. 33, №2. P. 445–449. DOI: 10.1007/s10103-017-2176-z

16. Basso FG, Pansani TN, Cardoso LM. Epithelial cell-enhanced metabolism by low-level laser therapy and epidermal growth factor. Lasers in Medical Science. 2018;33(2):445-9. DOI: 10.1007/s10103-017-2176-z

17. Basso F.G., Pansani T.N., Soares D.G. Biomodula-

17. Basso FG, Pansani TN, Soares DG. Biomodulation

tion of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy // Photochemistry and Photobiology. 2015. Vol. 91, №4. P. 952–956. DOI: 10.1111/php.12445

18. Basso F.G., Pansani T.N., Soares D.G. LLLT effects on oral keratinocytes in an organotypic 3D model // Photochemistry and Photobiology. 2018. Vol. 94. P. 190–194. DOI: 10.1111/php.12845

19. Bensadoun R.J., Franquin J.C., Ciais G. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer // Support Care Cancer. 1999. Vol. 7(4). P. 244–252. DOI: 10.1007/s005209900034

20. Bensadoun R.-J., Nair R.G. Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses? // Photomedicine and Laser Surgery. 2012. Vol. 30 (4). P. 191–192. DOI: 10.1089/pho.2012.9890

21. Bisht D., Gupta S.C., Misra V. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats // Indian J. Med. Res. 1994. Vol. 100. P. 43–46.

22. Bjordal J.M., Bensadoun R.J., Tunèr J. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis // Support Care Cancer. 2011. Vol. 19(8). P. 1069–1077. DOI: 10.1007/s00520-011-1202-0

23. Carnevalli C.M.M., Soares C.P., Zângaro R.A. Laser light prevents apoptosis on Cho K-1 cell line // Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2003. Vol. 21 (4). P. 193–196.

24. Chu Y.H., Chen S.Y., Hsieh Y.L. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF-α/cycloheximide-induced apoptosis. Lasers in Medical Science. 2018. Vol. 33 (2). P. 279–286. DOI: 10.1007/s10103-017-2364-x

25. Cruz L.B., Ribeiro A.S., Rech A. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy // Pediatr Blood Cancer. 2007. Vol. 48 (4). P. 435–440. DOI: 10.1002/pbc.20943.

26. de Castro J.F.L., Abreu E.G.F., Correia A.V.L. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // Photomedicine and Laser Surgery. 2013. Vol. 31 (12). P. 613–618. DOI: 10.1089/pho.2012.3327

27. Djavid G.E., Emami A., Ataie-Fashtami L. Low level laser therapy in management of chemotherapy - induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? // Journal of Lasers in Medical Sciences. 2011. Vol. 2 (1). P. 12–17.

of inflammatory cytokines related to oral mucositis by low-level laser therapy. Photochemistry and Photobiology. 2015;91(4):952-6. DOI: 10.1111/php.12445

18. Basso FG, Pansani TN, Soares DG. LLLT effects on oral keratinocytes in an organotypic 3D model. Photochemistry and Photobiology. 2018;94:190-4. DOI: 10.1111/php.12845

19. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. Support Care Cancer. 1999;7(4):244-52. DOI: 10.1007/s005209900034

20. Bensadoun R-J, Nair RG. Efficacy of low-level laser therapy (LLLT) in oral mucositis: what have we learned from randomized studies and meta-analyses? Photomedicine and Laser Surgery. 2012;30(4):191-2. DOI: 10.1089/pho.2012.9890

21. Bisht D, Gupta SC, Misra V. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats. Indian J. Med. Res. 1994;100:43-6.

22. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tunèr J. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer. 2011;19(8):1069-77. DOI: 10.1007/s00520-011-1202-0

23. Carnevalli CMM, Soares CP, Zângaro RA. Laser light prevents apoptosis on Cho K-1 cell line. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2003;21(4):193-6.

24. Chu YH, Chen SY, Hsieh YL. Low-level laser therapy prevents endothelial cells from TNF-α/cycloheximide-induced apoptosis. Lasers in Medical Science. 2018;33(2):279-86. DOI: 10.1007/s10103-017-2364-x

25. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(4):435-40. DOI: 10.1002/pbc.20943

26. de Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Photomedicine and Laser Surgery. 2013;31(12):613-8. DOI: 10.1089/pho.2012.3327

27. Djavid GE, Emami A, Ataie-Fashtami L. Low level laser therapy in management of chemotherapy - induced oral mucositis: prophylaxis or treatment? Journal of Lasers in Medical Sciences. 2011;2(1):12-7.

28. Dostalova T., Kroulikova V., Podzimek S., Jelinková H. Low-level laser therapy after wisdom teeth surgery: evaluation of immunologic markers (secretory immunoglobulin A and lysozyme levels) and thermographic examination: placebo controlled study // Photomedicine and Laser Surgery. 2017. Vol. 35(11). P. 616–621. DOI: 10.1089/pho.2016.4214

29. Ethier M.C., Regier D.A., Tomlinson D. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer // Support Care Cancer. 2012. Vol. 20 (8). P. 1771–1777. DOI: 10.1007/s00520-011-1274-x

30. Fekrazad R., Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers // Journal of Lasers in Medical Sciences. 2014. Vol. 5 (1). P. 1–7.

31. Fujimaki Y., Shimoyama T., Liu Q. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils // Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2003. Vol. 21 (3). P. 165–170. DOI: 10.1089/104454703321895635

32. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial // Support Care Cancer. 2013. Vol. 21 (5). P. 1421–1428. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4

33. Gavish L., Asher Y., Becker Y., Kleinman Y. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein // Lasers in Surgery and Medicine. 2004. Vol. 35 (5). P. 369–376. DOI: 10.1002/lsm.20108

34. Genot-Klastersky M.T., Klastersky J., Awada F. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies // Support Care Cancer. 2008. Vol. 16(12). P. 1381–1387.

35. Gizinger O.A., Moskvin S.V., Ziganshin O.R., Shemetova M.A. The effect of continuous low-intensity laser irradiation of the red spectrum on the changes in the functional activity and speed of NADPH-oxidase response of human peripheral blood neutrophils // Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2016. Vol. 93(5). P. 28–33.
DOI: 10.17116/kurort2016528-33. Russian.

36. Gouvêa de Lima A., Villar R.C., de Castro G Jr. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. Vol. 82 (1). P. 270–275. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012

28. Dostalova T, Kroulikova V, Podzimek S, Jelinková H. Low-level laser therapy after wisdom teeth surgery: evaluation of immunologic markers (secretory immunoglobulin A and lysozyme levels) and thermographic examination: placebo controlled study. Photomedicine and Laser Surgery. 2017;35(11):616-21. DOI: 10.1089/pho.2016.4214

29. Ethier MC, Regier DA, Tomlinson D. Perspectives toward oral mucositis prevention from parents and health care professionals in pediatric cancer. Support Care Cancer. 2012;20(8):1771-7.
DOI:10.1007/s00520-011-1274-x

30. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. Journal of Lasers in Medical Sciences. 2014;5(1):1-7.

31. Fujimaki Y, Shimoyama T, Liu Q. Low-level laser irradiation attenuates production of reactive oxygen species by human neutrophils. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2003;21(3):165-70. DOI: 10.1089/104454703321895635

32. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy – a randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2013;21(5):1421-8. DOI: 10.1007/s00520-012-1684-4

33. Gavish L, Asher Y, Becker Y, Kleinman Y. Low level laser irradiation stimulates mitochondrial membrane potential and disperses subnuclear promyelocytic leukemia protein. Lasers in Surgery and Medicine. 2004;35(5):369-76. DOI: 10.1002/lsm.20108

34. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. Support Care Cancer. 2008;16(12):1381-7.

35. Gizinger OA, Moskvin SV, Ziganshin OR, Shemetova MA. The effect of continuous low-intensity laser irradiation of the red spectrum on the changes in the functional activity and speed of NADPH-oxidase response of human peripheral blood neutrophils. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2016;93(5):28-33. DOI: 10.17116/kurort2016528-33. Russian.

36. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(1):270-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012

37. Grossman N., Schneid N., Reuveni H. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: Involvement of reactive oxygen species // Lasers in Surgery and Medicine. 1998. Vol. 22 (4). P. 212–218.

38. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. GRADE: going from evidence to recommendations // BMJ. 2008. Vol. 336 (7652). P. 1049–1051.
DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE

39. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. 2008. Vol. 336 (7650). P. 924–926.
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

40. He M., Zhang B., Shen N. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients // Eur J Pediatr. 2018. Vol. 177(1). P. 7–17. DOI: 10.1007/s00431-017-3043-4

41. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management // Current Opinion in Oncology. 2007. Vol. 19 (4). P. 323–327.
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3281214412

42. Khouri V.Y., Stracieri A.B., Rodrigues M.C. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis // Braz Dent J. 2009. Vol. 20 (3). P. 215–220. DOI: 10.1590/s0103-64402009000300008

43. Kučcerová H., Dostálová T., Himmlová L. Low-level laser therapy after molar extraction // Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2000. Vol. 18(6). P. 309–315.

44. Kuhn A., Porto F.A., Miraglia P., Brunetto A.L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // J Pediatr Hematol Oncol. 2009. Vol. 31 (1). P. 33–37.
DOI: 10.1097/mph.0b013e318192cb8e

45. Lee J.-Y., Kim I.-R., Park B.-S. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate // Lasers in Medical Science. 2015. Vol. 30(2). P. 635–643. DOI: 10.1007/s10103-013-1382-6

46. Lima A.A.M., Spínola L.G., Baccan G. Evaluation of corticosterone and IL-1в, IL-6, IL-10 and TNF-β expression after 670-nm laser photobiomodulation in rats // Lasers in Medical Science. 2014. Vol. 29 (2). P. 709–715. DOI: 10.1007/s10103-013-1356-8

47. Marchese C., Chedid M., Dirsch O.R. Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in reepithelializing human skin // J. Exp. Med. 1995. Vol. 182 (5). P. 1369–1376.

37. Grossman N, Schneid N, Reuveni H. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: Involvement of reactive oxygen species. Lasers in Surgery and Medicine. 1998;22(4):212-8.

38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. GRADE: going from evidence to recommendations. BMJ. 2008;336(7652):1049-51.
DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE

39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD

40. He M, Zhang B, Shen N. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. Eur J Pediatr. 2018;177(1):7-17. DOI: 10.1007/s00431-017-3043-4

41. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. Current Opinion in Oncology. 2007;19(4):323-7.
DOI: 10.1097/CCO.0b013e3281214412

42. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. Braz Dent J. 2009;20(3):215-20. DOI: 10.1590/s0103-64402009000300008

43. Kučcerová H, Dostálová T, Himmlová L. Low-level laser therapy after molar extraction. Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery. 2000;18(6):309-15.

44. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. J Pediatr Hematol Oncol. 2009;31(1):33-7.
DOI: 10.1097/mph.0b013e318192cb8e

45. Lee J-Y, Kim I-R, Park B-S. Effect of low-level laser therapy on oral keratinocytes exposed to bisphosphonate. Lasers in Medical Science. 2015;30(2):635-43. DOI: 10.1007/s10103-013-1382-6

46. Lima AAM, Spínola LG, Baccan G. Evaluation of corticosterone and IL-1в, IL-6, IL-10 and TNF-β expression after 670-nm laser photobiomodulation in rats. Lasers in Medical Science. 2014;29(2):709-15. DOI: 10.1007/s10103-013-1356-8

47. Marchese C, Chedid M, Dirsch OR. Modulation of keratinocyte growth factor and its receptor in reepithelializing human skin. J. Exp. Med. 1995;182(5):1369-76.

48. Moore P., Ridgway T.D., Higbee R.G. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro // Lasers in Surgery and Medicine. 2005. Vol. 36 (1). P. 8–12.

49. Moskvin S.V., Konchugova T.V., Khadartsev A.A. The commonest therapeutic methods for laser irradiation of blood // Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2017. Vol. 94(5). P. 10–17.
DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.

50. Moskvin S.V. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice // J Lasers Med Sci. 2017. Vol. 8(2). P. 56–65.
DOI: 10.15171/jlms.2017.11.

51. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9 (9). P. e107418. DOI: 10.1371/journal.pone.0107418

52. Peplow P.V., Chung T.-Y., Ryan B., Baxter G.D. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies // Photomedicine and Laser Surgery. 2011. Vol. 29 (5). P. 285–304. DOI: 10.1089/pho.2010.2846

53. Ren C., McGrath C., Jin L. Effect of diode low-level lasers on fibroblasts derived from human periodontal tissue: a systematic review of in vitro studies // Lasers in Medical Science. 2016. Vol. 31 (7). P. 1493–1510. DOI: 10.1007/s10103-016-2026-4

54. Safavi S.M., Kazemi B., Esmaeili M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1β, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, bFGF, and PDGF in rat's gingiva // Lasers in Medical Science. 2008. Vol. 23 (3). P. 331–335. DOI: 10.1007/s10103-007-0491-5

55. Saygun I., Karacay S., Serdar M. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts // Lasers in Medical Science. 2008. Vol. 23 (2). P. 211–215. DOI: 10.1007/s10103-007-0477-3

56. Silva G.B., Sacono N.T., Othon-Leite A.F. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study // Lasers in Medical Science. 2015. Vol. 30 (1). P. 117–126. DOI: 10.1007/s10103-014-1624-2

57. Simunović-Soskić M., Pezelj-Ribarić S., Brumini G. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy // Photomedicine and Laser Surgery. 2010. Vol. 28 (2). P. 189–193. DOI: 10.1089/pho.2008.2420

58. Sousa L.R., Cavalcanti B.N., Marques M.M. Effect

48. Moore P, Ridgway TD, Higbee RG. Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. Lasers in Surgery and Medicine. 2005;36(1):8-12.

49. Moskvin SV, Konchugova TV, Khadartsev AA. The commonest therapeutic methods for laser irradiation of blood. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2017;94(5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.

50. Moskvin SV. Low-Level Laser Therapy in Russia: History, Science and Practice. J Lasers Med Sci. 2017;8(2):56-65. DOI: 10.15171/jlms.2017.11. Epub 2017 Mar 28. Review.

51. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(9):e107418.
DOI: 10.1371/journal.pone.0107418

52. Peplow PV, Chung T-Y, Ryan B, Baxter GD. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: a review of human and animal studies. Photomedicine and Laser Surgery. 2011;29(5):285-304. DOI: 10.1089/pho.2010.2846

53. Ren C, McGrath C, Jin L. Effect of diode low-level lasers on fibroblasts derived from human periodontal tissue: a systematic review of in vitro studies. Lasers in Medical Science. 2016;31(7):1493-510.
DOI: 10.1007/s10103-016-2026-4

54. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M. Effects of low-level He–Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1β, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. Lasers in Medical Science. 2008;23(3):331-5. DOI: 10.1007/s10103-007-0491-5

55. Saygun I, Karacay S, Serdar M. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. Lasers in Medical Science. 2008;23(2):211-5. DOI: 10.1007/s10103-007-0477-3

56. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. Lasers in Medical Science. 2015;30(1):117-26. DOI: 10.1007/s10103-014-1624-2

57. Simunović-Soskić M, Pezelj-Ribarić S, Brumini G. Salivary levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with denture stomatitis before and after laser phototherapy. Photomedicine and Laser Surgery. 2010;28(2):189-93. DOI: 10.1089/pho.2008.2420

58. Sousa LR, Cavalcanti BN, Marques MM. Effect of

of laser phototherapy on the release of TNF-α and MMP-1 by endodontic sealer–stimulated macrophages // Photomedicine and Laser Surgery. 2009. Vol. 27 (1). P. 37–42. DOI: 10.1089/pho.2007.2220

59. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis // Evid Based Dent. 2015. Vol. 16 (2). P. 49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

60. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis // Evid Based Dent. 2015. Vol. 16(2). P. 49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

61. Usumez A., Cengiz B., Oztuzcu S. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing // Lasers in Medical Science. 2014. Vol. 29 (6). P. 1807–1813. DOI: 10.1007/s10103-013-1336-z

62. Vieira K.A., Bastos C.M., Vitor M.G.C. Use of low-level laser therapy on children aged 1 to 5 years with energy-protein malnutrition: A clinical trial // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97 (17). P. e0538. DOI: 10.1097/MD.0000000000010538.

63. Worthington H.V., Clarkson J.E., Bryan G. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 13 (4). P. CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

64. Yu H.S., Wu C.S., Yu C.L. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo // J. Invest. Dermatol. 2003. Vol. 120 (1). P. 56–64. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12011.x

65. Yu W., Naim J.O., Lanzafame R.J. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts // Photochemistry and Photobiology. 1994. Vol. 59(2). P. 167–170. DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05017.x

66. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations // Supportive Care in Cancer. 2016. Vol. 24 (6). P. 2781–2792. DOI: 10.1007/s00520-016-3152-z

67. Zecha J.A., Raber-Durlacher J.E., Nair R.G. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols // Supportive Care in Cancer. 2016. Vol. 24 (6). P. 2793–2805. DOI: 10.1007/s00520-016-3153-y

laser phototherapy on the release of TNF-α and MMP-1 by endodontic sealer–stimulated macrophages. Photomedicine and Laser Surgery. 2009;27(1):37-42. DOI: 10.1089/pho.2007.2220

59. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. Evid Based Dent. 2015;16(2):49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

60. Spivakovsky S. Low level laser therapy may reduce risk of oral mucositis. Evid Based Dent. 2015;16(2):49. DOI: 10.1038/sj.ebd.6401095

61. Usumez A, Cengiz B, Oztuzcu S. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. Lasers in Medical Science. 2014;29(6):1807-13. DOI: 10.1007/s10103-013-1336-z

62. Vieira KA, Bastos CM, Vitor MGC. Use of low-level laser therapy on children aged 1 to 5 years with energy-protein malnutrition: A clinical trial. Medicine (Baltimore). 2018;97(17):e0538.
DOI: 10.1097/MD.0000000000010538.

63. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst. Rev. 2011;13(4):CD000978.
DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5

64. Yu HS, Wu CS, Yu CL. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. J. Invest. Dermatol. 2003;120(1):56-64. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12011.x

65. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. Photochemistry and Photobiology. 1994;59(2):167-70.
DOI: 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05017.x

66. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. Supportive Care in Cancer. 2016;24(6):2781-92.
DOI: 10.1007/s00520-016-3152-z

67. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. Supportive Care in Cancer. 2016;24 (6):2793-805. DOI: 10.1007/s00520-016-3153-y

Библиографическая ссылка:
Москвин С.В., Притыко Д.А., Сергеенко Е.Ю., Лукаш Е.Н., Гусев Л.И. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 58–70. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16236.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 71–76

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 71–76

УДК: 615.8-616 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16256

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ В ГИНЕКОЛОГИИ
(обзорная статья)

Т. Н. ЦЫГАНОВА, Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ, Т.В. КОНЧУГОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Новый Арбат ул., д. 32, Москва, 121099, Россия

Аннотация. Представлен анализ эффективности использования ИГТ в гинекологии. Этот анализ проведен по результатам использования интервальной гипоксической тренировки многими авторами. После курса гипокситерапии уменьшилась интенсивность болей внизу живота, полностью боли исчезли у 66% женщин. Снизилось количество нарушений менструального цикла, а также нарушений функции яичников. В результате лечения у больных с нормальным менструальным циклом функция яичников не изменялась, но при недостаточности функции она нормализовалась. Уровень прогестерона, кортизона, пролактина и тестостерона в крови становился нормальным. Курс гипоксической тренировки положительно сказался на общем состоянии больных сальпингоофоритом: нормализовался сон, достоверно снизилось число больных с повышенной раздражительностью и депрессивными расстройствами. Повышение компенсаторных возможностей организма позволило всем больным увеличить работоспособность. Исследования авторов доказали, что адаптация к гипоксии является эффективным средством профилактики послеоперационных осложнений: после курса ИГТ у 85% больных не было необходимости в применении антибактериальной терапии, у всех больных заживление послеоперационного шва шло первичным натяжением. Срок пребывания больных в клинике снизился. Курс ИГТ способствовал улучшению общего состояния больных – артериальное давление стало более стабильным.

Результаты адаптации к гипоксии в гинекологии свидетельствуют о положительном влиянии на характер изменений функции яичников, на нормализацию состояния больных сальпингоофоритом.

Ключевые слова: гипокситерапия, сальпингоофорт.

С 1970 г. в клиническую практику внедряется метод адаптации к недостатку кислорода – *интервальная гипоксическая тренировка* (ИГТ).

Суть метода состоит в том, что проводится несколько серий кратковременного вдыхания газовой смеси с пониженным содержанием кислорода, сменяющегося в каждой серии интервалом, во время которого пациент дышит атмосферным воздухом с нормальной концентрацией кислорода. То есть дыхание газовой гипоксической смесью проводится в интервальном режиме при нормальном атмосферном давлении, что исключает все неблагоприятные воздействия, связанные с его изменениями [9,22].

Известные изменения в организме, развивающиеся в результате тренировки к гипоксии: активация всех этапов транспорта кислорода к тканям, повышение кислородной емкости крови, расширение и новообразование капилляров, активация тканевого дыхания за счет повышения сродства конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду и увеличения числа митохондрий в клетке послужили основанием к использованию гипоксического стимула [4,8,15,20,21,23]

ИГТ используется для профилактики заболеваний, лечения и реабилитации больных с нарушением сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь I–II А стадии, нейроциркуляторная дистония), заболевания крови (гипопластическая и железодефицитная анемия, пострадиционные нарушения кроветворения), хронические неспецифические заболевания легких (пневмония, бронхит, бронхиальная астма), желудочно-кишечного тракта, дерматиты, беременность с сопутствующей экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь I–II А стадии, нейроциркуляторная дистония по гипер- и гипотоническому типам), преэклампсия беременных и др. [1-7,10,12-14,24].

Доказана высокая эффективность метода ИГТ при лечении и реабилитации больных с хроническими неспецифическими сальпингоофоритами [19]. Под влиянием гипоксического стимула у больных не только улучшается общее самочувствие, наступает выздоравливание, но

и отсутствуют обострения заболевания в течение 1-2 лет после лечения.

В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные процессы гениталий занимают одно из первых мест. Наиболее распространенным заболеванием женщин репродуктивного возраста остается хронический сальпингоофорит (32-89%) из всех воспалительных заболеваний женских половых органов. Как правило, рецидивы хронических сальпингоофоритов наблюдаются при снижении сопротивляемости, ослаблении адаптационных резервов организма.

В гинекологии сегодня успешно используются методы, повышающие адаптацию к гипоксии [11,16-18]. В частности метод интервальной гипоксической тренировки был применен у больных рецидивирующим сальпингоофоритом. Основными показаниями для применения интервальной гипоксической тренировки гинекологическим больным с длительно протекающими, рецидивирующими сальпингоофоритами служат снижение неспецифической резистентности, неспецифический характер заболевания, длительное течение (более 4 лет), частые рецидивы, безуспешность разнообразной терапии. По длительности заболевания и частоте обострений воспалительного процесса наибольшую группу составили женщины, болеющие более 4-х лет, у которых отмечалось 2 обострения в год.

А.Я. Чижовым, Л.С. Шутовой и др. [19] обследовано 212 больных 20-35 лет, длительно страдавших хроническим неспецифическим сальпингоофоритом, многократно и без должного эффекта лечившихся разнообразными методами в амбулаторных и стационарных условиях.

Эффект гипокситерапии оценивали как полный, если после курса лечения у больных улучшалось общее и психическое состояние, исчезали боли, повышалась работоспособность, улучшался сон, наблюдалась положительная динамика изменений в области придатков матки, нормализовались менструальный цикл и функция яичников, не наступали обострения в течение года. Если благоприятное влияние курса ИГТ хотя бы на один из перечисленных показателей отсутствовало, эффект лечения расценивали как частичный. Полное выздоровление после курса ИГТ отмечено в 67,3±4,5, и частичное – в 32±4,5 % случаев (рис. 1).

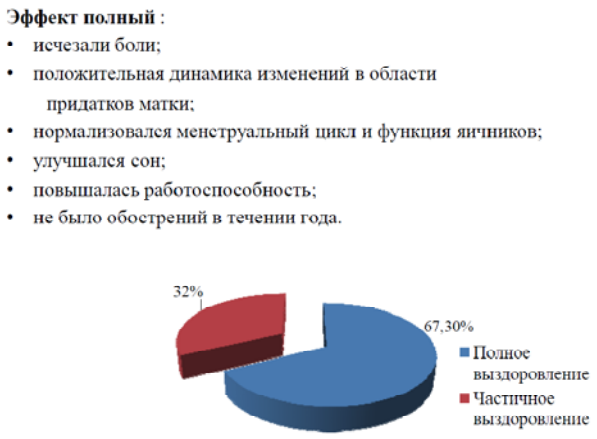


Рис. 1. Эффективность лечения ИГТ при хронических неспецифических сальпингоофоритах.

После курса боли внизу живота отмечены только у 35,0±4,6% женщин, тогда как до лечения – у 96,3±1,9%. Уменьшилась интенсивность болей, которую оценивали по 3-балльной системе, с 2 баллов (боли умеренной интенсивности) до 1 балла (слабые боли). Полностью боли исчезли у 66,0±4,7% и значительно уменьшились у 29,1±4,5% больных; у 4,9±2,1% обследованных характер и интенсивность болей не изменились. Нарушение менструального цикла до гипокситерапии было отмечено у 22,5±4,0% больных хроническим сальпингоофоритом, после курса – у 9,9±2,9%; нарушение функции яичников до курса было выявлено у 78,9±3,9% больных, после курса их число снизилось в 2 раза. Полученные А.Я.Чижовым и сотр. результаты свидетельствуют о положительном влиянии адаптации к гипоксии на характер изменений функции яичников, на нормализацию состояния больных сальпингоофоритом.

Исследования эффективности курса интервальной гипокситерапии и ее влияния на состояние больных после операции удаления миомы матки проведены Е.Н.Ткачук [5]. Было обследовано 120 больных с диагнозом миомы матки: 70 больных основной группы, получавших гипокситерапию, и 50 больных контрольной группы, лечение которых проводили традиционными средствами. Ведущим симптомом у 80% всех больных оказалось нарушение менструальной функции – гиперполименорея, у 20% пациентов отмечены циклические кровотечения типа метроррагии. У 40% больных основной группы была отмечена хроническая постгеморрагическая анемия, у 50% – хронический бронхит, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь I и II стадии, лекарственная аллергия.

Результаты исследования Е.Н.Ткачук свидетельствовали о том, что адаптация к гипоксии является эффективным средством профилактики послеоперационных осложнений: после курса ИГТ у 85% больных не было необходимости в применении антибактериальной терапии, у 100% больных заживление послеоперационного шва шло первичным натяжением. Срок пребывания больных в клинике был на 34,5% меньше, чем у больных, не получавших гипокситерапию. Курс ИГТ способствовал улучшению общего состояния больных: артериальное давление стало более стабильным, пульс более редким, ударный объем выше, чем у больных контрольной группы в те же периоды хирургического вмешательства.

Гипокситерапия способствовала улучшению кислородных режимов организма, что было обусловлено увеличением жизненной емкости легких, резервного объема вдоха, резерва дыхания, альвеолярной и максимальной вентиляции легких, бронхиальной проходимости, улучшением дыхательной функции крови. После курса ИГТ психический статус больных нормализовался.

Морфологические исследования показали, что под влиянием гипокситерапии произошло увеличение относительного объема сосудов в миометрии и в коже живота в области послеоперационного шва, что значительно улучшило течение послеоперационного процесса. Такое усиление микроциркуляции обусловило улучшение снабжение тканей кислородом, сокращению расстояния для диффузии кислорода. Кислородные режимы организма стали более эффективными и экономичными [5,12].

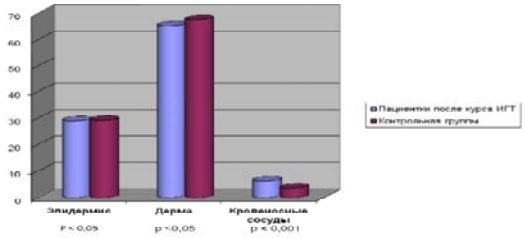


Рис. 2. Данные стериометрического анализа препаратов кожи после курса ИГТ и у пациенток контрольной группы

Накопленный опыт дает основание рекомендовать применение ИГТ в общей хирургии в процессе подготовки пациента к операции и при реабилитации после хирургических вмешательств.

Нормобарическая ИГТ является универсальным и эффективным методом профилактики и лечения самых различных заболеваний. Этому эффективному методу восстановительной медицины – безлекарственной коррекции гипоксических состояний принадлежит не только настоящее, но и будущее.

EFFECTIVENESS OF INTERVAL HYPOXIC TRAINING IN GYNECOLOGY

T. N. TSYGANOVA, D.B. KUL'ChICKAYA, T.V. KONCHUGOVA

National medical research center of rehabilitation and balneology»
Ministry of health of the Russian Federation, New Arbat str., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. The analysis of efficiency of use of IGT in gynecology basing on the results of interval hypoxic in many authors research is presented. After a course of hypoxytherapy, the pain intensity in the lower abdomen decreased, pain disappeared completely in 66 % of women. The number of menstrual cycle disorders and ovarian dysfunction decreased. As a result of treatment in patients with a normal menstrual cycle, ovarian function did not change, but when the function was insufficient, it returned to norm. The level of progesterone, cortisone, prolactin and testosterone in the blood became in norm. Course hypoxic training had a positive impact on the general state of patients with salpingoophoritis: normalized sleep, significantly decreased the number of patients with increased irritability and depressive disorders. Increasing the compensatory capacity of the body allowed all patients to increase efficiency. The authors' studies have shown that adaptation to hypoxia is an effective means of preventing postoperative complications: after a course of IGT in 85% of patients there was no need for antibiotic therapy, in all patients healing of the postoperative suture was the primary tension. The period of stay of patients in the clinic decreased. The course of IGT helped to improve the general state of patients, and blood pressure became more stable.

The results of adaptation to hypoxia in medicine have shown positive impact on the character of changes of ovarian function on the normalization of the status of patients with salpingoophoritis.

The article gives an analysis of the results on using IHT in obstetrics. In gynecology the results of adaptation to hypoxy confirm the positive influence on the changes in the ovaries functions and on normalization of the state of patients with salfingoophritis.

Key words: hypoxytherapy, salfingoophritis.

Литература

1. Вербоноль В.Ю. Развитие детей, рожденных матерями, получившими курс нормобарической гипоксии // Педиатрия. 1990. № 5. С. 55–59.

2. Евгеньева И.А. Ранняя диагностика и профилактика позднего токсикоза беременных при использовании гипоксической пробы и метода гипоксической стимуляции неспецифической резистентности организма: Дис... канд. мед. наук. М., 1988. 154 с.

3. Егорова Е.Б. Клинико-экспериментальное обоснование использования нормобарической гипоксии для профилактики осложненной беременности в группах высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 24 с.

4. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. М.: Медицина, 1988. 352 с.

5. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 407 с.

6. Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В., Бобровницкий И.П., Эктова Т.В., Сидоров В.В., Нагорнев С.Н., Пузырева Г.А. Информативность лазерной допплеровской флоуметрии в оценке и прогнозе эффективности магнитотерапии у больных с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. 2012. № 5. С. 18–22.

7. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. Л.: Медицина, 1977. 208 с.

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

References

1. Verbonol' VYu. Razvitie detei, rojdennyh materyami, poluchivshimi kurs normobaricheskoi gipoksii [Development of children born to mothers who obtained course normobaric hypoxia]. Pediatriya. 1990;5:55-9. Russian.

2. Evgen'eva IA. Rannyaya diagnostika i profilaktika pozdnego toksikoza beremennyh pri ispol'zovanii gipoksicheskoi proby i metoda gipoksicheskoi stimulyacii nespecificheskoi rezistentnosti organizma [Early diagnosis and prevention of late toxicosis pregnant when using hypoxic and hypoxic stimulation method of nonspecific resistance] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1988. Russian.

3. Egorova EB. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya normobaricheskoi gipoksii dlya profilaktiki oslojnennoi beremennosti v gruppah vysokogo riska [Clinical and experimental substantiation of using normobaric hypoxia to prevent complicated pregnancy in high risk groups] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1987. Russian.

4. Karash YuM, Strelkov RB, Chijov AYa. Normobaricheskaya gipoksiya v lechenii, profilaktike i reabilitacii [Normobaric hypoxia in the treatment, prevention and rehabilitation]. Moscow: Medicina; 1988. Russian.

5. Kolchinskaya AZ, Cyganova TN, Ostapenko LA. Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v medicine i sporte Interval normobaric hypoxic training in medicine and sports]. Moscow: Medicina; 2003. Russian.

6. Kul'chickaya DB, Konchugova TV, Bobrovnickii IP, Ektova TV, Sidorov VV, Nagornev SN, Puzyreva GA. Informativnost' lazernoi dopplerovskoi floumetrii v ocenke i prognoze effektivnosti magnitoterapii u bol'nyh s arterial'noi gipertenziei [Informative laser Doppler floumetrii evaluating and forecasting efficiency of magnetic therapy in patients with arterial hypertension]. Vestnik vosstanovitel'noi mediciny. 2012;5:18-22. Russian.

7. Mirrahimov MM. Lechenie vnutrennih boleznei gornym klimatom [Treatment of internal diseases mountain climate]. L.: Medicina; 1977. Russian.

8. Safonicheva OG, KHadarcev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noi mediciny. Tom VI. Manual'naya diagnostika i terapiya: Monografiya Theory and practice of restorative medicine. Volume VI. Manual diagnosis and therapy: monograph]. Tula: OOO

9. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург: «Уральский рабочий», 2001. 400 с.

10. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров А.А., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-57. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/4815.pdf (дата обращения 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.

11. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Хромушин В.А., Гранатович Н.Н., Гусак Ю.К., Чуксеева Ю.В., Паньшина М.В. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве: монография / Под ред. Хадарцевой К.А. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 222 с.

12. Цыганова Т.Н. Изменение васкуляризации плаценты некоторых органов в результате гипоксической тренировки. Материалы Международной конференции и Приэльбрусских Бесед, посвященных 80-летию со дня рождения А.З. Колчинской. Киев, 1998. С. 210–211.

13. Цыганова Т.Н. Применение нормобарической гипоксической тренировки в акушерстве // Вестник Рос. АМН. 1997. №5. С. 30–33.

14. Цыганова Т.Н. Эффективность адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки // Физиол. журн. 1996. № 3-4. С. 33.

15. Цыганова Т.Н., Братик А.В. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте // Вестник восстановительной медицины» электр. журн. 2013. №1. С. 2–31.

16. Цыганова Т.Н., Егорова Е.Б. Интервальная гипоксическая тренировка в акушерской и гинекологической практике. Методические рекоменда-

RIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

9. Strelkov RB, Chijov AYa. Preryvistaya normobaricheskaya gipoksiterapiya v profilaktike, lechenii i reabilitacii Intermittent normobaric hypoxitherapy in prevention, treatment and rehabilitation]. Ekaterinburg: «Ural'skii rabochii»; 2001. Russian.

10. Terekhov IV, Khadartsev AA, Nikiforov AA, Bondar' SS. Produktsiya tsitokinov kletkami tsel'noy krovi rekonvalestsentov vnebol'-nichnoy pnevmonii pod vliyaniem nizkoin-tensivnogo 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. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014[cited 2014 Jun 30];1[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulle-tin/E2015-1/4815.pdf. DOI: 10.12737/5025

11. KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva YUV, KHromushin VA, Granatovich NN, Gusak YUK, CHukseeva YUV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitacionno-vosstanovitel'nykh tekhnologij v akusherstve: monografiya [Medical and biological aspects of rehabilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: monograph]. Pod red. KHadarcevoj K.A. Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

12. Cyganova TN. Izmenenie vaskulyarizacii placenty nekotoryh organov v rezul'tate gipok-sicheskoi trenirovki. Materialy Mejdu-narodnoi konferencii i Priel'brusskih Besed, posvyaschennyh 80-letiyu so dnya rojdeniya A.Z. Kolchinskoi Change of placenta vascularization of some bodies as a result of hypoxic training. Proceedings of the International Conference and Prijelbrusskih Interviews, dedicated to 80th anniversary of the birth of A.z. Kolchinskoj]. Kiev; 1998. Russian.

13. Cyganova TN. Primenenie normobaricheskoi gipoksicheskoi trenirovki v akusherstve [Application of normobaric hypoxic training in obstetrics]. Vestnik Ros. AMN. 1997;5:30-3. Russian.

14. Cyganova TN. Effektivnost' adaptacii k gipoksii v kurse interval'noi gipoksicheskoi trenirovki [The effectiveness of adaptation to hypoxia in the course of interval hypoxic training]. Fiziol. jurn. 1996;3-4:33. Russian.

15. Cyganova TN, Bratik AV. Effektivnost' interval'noi gipoksicheskoi trenirovki v medicine i sporte [Effectiveness of interval hypoxic training in medicine and sports]. Vestnik vosstanovitel'noi mediciny» elektr. jurn. 2013;1:2-31. Russian.

16. Cyganova TN, Egorova EB. Interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v akusherskoi i ginekologicheskoi praktike. Metodicheskie rekomendacii

ции. М., 1993. 11 с.

17. Цыганова Т.Н., Караш Ю.М. Гипоксическая стимуляция организма как метод профилактики осложнений беременности и родов. «Вопросы охраны материнства и детства». М., 1990. С. 16–20.

18. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Эффективность использования нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении эндокринной патологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №5. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-5/3-5.pdf (дата обращения: 20.09.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16156.

19. Шутова Л.С. Лечебно-профилактическое применение прерывистой нормобарической гипоксии у больных хроническим неспецифическим сальпингоофоритом: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1990.

20. Keith J.C. Tromboxane synthetase inhibition produces maternal and fetal vasodilatation during ovine pregnancy induced hypertension a Doppler flow velosimetric study // J. Perinatol. 1992. Vol. 12, № 3. P. 210–214.

21. Lambersten C.J., Bume P.L., Drabkin K.L., Schmidt C.F. Relationship of the oxygen tension to hemoglobin oxygen saturation in the arterial blood of normal man // J. Appl. Physiol. 1991. Vol. 4. P. 873–878.

22. Rica N., Ispas I., Burns M., Cornitescu F. Argumente in favoarea unci nasteri; I nainte de termen in hipertensiunes arterials severa si de durate din timpul Graviditetii // Obstet.. Gynecol. 1985. Vol. 3. P. 233–240.

23. Stroka D.M., Burkhardt T., Desbaillets I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia // FASEB J. 2001. Vol.15, № 19. P. 2445–2453.

24. Tsyganova Tatyana. Hypoxia – as a method of preventing pregnancy and childbirth complications // International Conference. Canada, 1993. C. 15–16.

Interval hypoxic training in obstetric and gynaecological practice. Methodical recommendations]. Moscow; 1993. Russian.

17. Cyganova TN, Karash YuM. Gipoksicheskaya stimulyaciya organizma kak metod profilaktiki oslojnenii beremennosti i rodov. «Voprosy ohrany materinstva i detstva» [Hypoxic stimulation of the body as a method of prevention of complications of pregnancy and childbirth. "Motherhood and childhood"]. Moscow; 1990. Russian.

18. Cyganova TN, Kul'chickaya DB, Konchugova TV. Effektivnost' ispol'zovaniya normobaricheskoi interval'noi gipoksicheskoi trenirovki v leche-nii endokrinnoi patologii [Efficiency of iht use in the treatment of endocrine pathology]. Vestnik novyh medicinskih tehnologii. Elektronnoe izdanie [internet]. 2018 [cited 2018 Sep 20];5[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2018-5/3-5.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16156.

19. Shutova LS. Lechebno-profilakticheskoe primenenie preryvistoi normobaricheskoi gipoksii u bol'nyh hronicheskim nespecificheskim sal'pingooforitom [Treatment-and-prophylactic use of intermittent normobaric hypoxia in patients with chronic nonspecific salpingooforitom] [dissertation]. Moscow; 1990. Russian.

20. Keith JC. Tromboxane synthetase inhibition produces maternal and fetal vasodilatation during ovine pregnancy induced hypertension a Doppler flow velosimetric study. J. Perinatol. 1992;12(3):210-4.

21. Lambersten CJ, Bume PL, Drabkin KL, Schmidt CF. Relationship of the oxygen tension to hemoglobin oxygen saturation in the arterial blood of normal man. J. Appl. Physiol. 1991;4:873-8.

22. Rica N, Ispas I, Burns M, Cornitescu F. Argumente in favoarea unci nasteri; I nainte de termen in hipertensiunes arterials severa si de durate din timpul Graviditetii. Obstet. Gynecol. 1985;3:233-40.

23. Stroka DM, Burkhardt T, Desbaillets I. HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. FASEB J. 2001;15(19):2445-53.

24. Tsyganova Tatyana. Hypoxia – as a method of preventing pregnancy and childbirth complications. International Conference. Canada; 1993.

Библиографическая ссылка:
Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б., Кончугова Т.В. Использование интервальной гипоксической тренировки в гинекологии (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 71–76. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16256

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 77–82

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 77–82

УДК: 615.322 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16259

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ КАПЕЛЬ ПЛЕТНЕВА №1В (СЕЛЕНИТА) НА ВИРУСЫ ГРИППА *А* И *В*

В.В. ПЛЕТНЕВ, С.С. ЯМНИКОВА

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ул. Гамалеи, д. 16, г. Москва, 123098, Россия, e-mail: pletnevtreatment@mail.ru

Аннотация. При изучении противовирусного действия капель Плетнева №1В на вирусы гриппа А и В установлено, что препарат при различных схемах введения проявляет выраженную противовирусную активность в отношении вирусов гриппа *A/H5, A/H3* и *B*. Капли Плетнева №1В обладают выраженными вирулицидными свойствами. При исследовании противовирусной активности КП №1В было установлено, что цитотоксическая концентрация препарата для вирусов гриппа *A* и *B* в культуре МДСК составляет 120 мкг/мл. КП №1В в концентрации 3,0 мкг/мл обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *A* (*A*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата за 2 ч до инфицирования клеток. КП №1В в концентрации 6,0 мкг/мл оказывают противовирусную активность в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *A* (*A*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата одномоментно с инфицированием клеток. КП №1В в концентрации 19,5 мкг/мл проявляют противовирусную активность в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *A* (*A*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата через 30 мин после инфицирования клеток. КП №1В в концентрации 60 мкг/мл обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *B* при внесении препарата в культуру за 2 ч до инфицирования клеток. Показано также, что КП №1В в концентрации 80 мкг/мл ингибируют репликацию вирусов гриппа *A/H5* (*A*/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*), *A*/утка/Приморье/2621/01 (*H5N2*) и *A*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*)) в культуре клеток МДСК, снижая инфекционный титр вируса на 2,0-2,5 *lg* ТЦИД$_{50/мл}$. В результате проведенных исследований установлено, что КП №1В обладают выраженным противовирусным действием в экспериментах *in vitro* в отношении изученных патогенных для человека и животных вирусов. Эффективность противовирусного действия КП №1В зависит от способа его применения (профилактически до заражения, с лечебной целью), концентрации и длительности экспозиции.

Ключевые слова: вирусы гриппа А и В, капли Плетнева №1В, селенит.

Введение. Грипп занимает одно из первых мест среди инфекционных болезней по количеству биологических видов, вовлекаемых в инфекционный процесс. Непредсказуемость и не контролируемость гриппозной инфекции связана с изменчивостью возбудителя в естественных условиях. Ситуация осложняется возможностью формирования нового патогенного реассортанта между вирусами гриппа птиц и эпидемическими вирусами гриппа человека с другой стороны. Отсутствие средств специфической профилактики из-за. невозможности приготовления вакцины традиционным способом на куриных эмбрионах в связи с патогенностью вируса *A/H5N1* для кур и куриных эмбрионов, ограниченный спектр противовирусных препаратов, делают актуальной проблему поиска препаратов, обладающих противовирусной активностью на вирусы гриппа.

Задачей настоящего исследования явилось изучение противовирусного действия *капель Плетнева №1В* (КП №1В) в отношении текущих эпидемических и возможных пандемических вирусов гриппа.

Цель исследования – экспериментальное изучение фармакологических свойств лекарственного растительного препарата «Капли Плетнева №1В», его противовирусное действие на вирусы гриппа *A* и *B*.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследований использовали комплексный растительный препарат КП №1В, запатентованный в России. Для его получения используются листья крапивы двудомной – *Folia Urticae dioicae*, семейство крапивные – *Urticaceae*. Препарат представляет собой прозрачную жидкость зеленого цвета и имеет в

своем составе β-каротин, витамины *Р, Е*, галловую кислоту и хлорофилл [2].

Исследование противовирусного действия препарата №1В на вирусы гриппа *А* и *В* проведено в лаборатории отдела экологии вирусов (руководитель отдела д.б.н., С.С. Ямникова) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств от 2012 года [1].

Для проведения данных исследований использовали эпидемические вирусы гриппа человека *A/H1N1, A/H3N2* и *B*, а также штаммы вирусов *A/H5N2, A/H5N3*, выделенные от диких птиц на границе с Китаем, но близкородственные по антигенной и первичной структуре патогенным вариантам, обусловившим инфицирование людей и эпизоотии среди кур 1997-2003 гг. в странах Юго-Восточной Азии, полученные из коллекции штаммов вирусов гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Противовирусную активность КП №1В в отношении вирусов гриппа *А* и *В* учитывали по снижению инфекционного титра вируса в *культуре перевиваемых клеток почки спаниеля* (МДСК) и снижению уровня подавления *оптической плотности* ($ОП_{450}$) в тест-системе на основе ИФА в многоцикловых опытах.

Оценка вирулицидного действия КП №1В проведена на интактных вирусах эпидемических штаммов вируса гриппа *А* и *В*. Вируссодержащую жидкость в отсутствие и в присутствии КП №1В инкубировали в течение 1 и 17 ч при температуре 37° *С*, после чего определяли инфекционный титр путём заражения куриных эмбрионов или культуры клеток МДСК.

Перед инфицированием культуру клеток МДСК 2 раза промывали средой без сыворотки, для снижения возможной неспецифической реакции. Инфицирование проводили 10-кратными разведениями вирусов на питательной среде Игла *МЕМ* с добавлением трипсина (*Sigma*) в концентрации 2 мкг/мл. Адсорбцию вируса проводили в течение 40 мин при температуре 37° *С*.

Не сорбировавшийся вирус удаляли 3-кратной промывкой средой без сыворотки. Контроль вирусов и клеток культивировали в этой же среде. Далее планшеты инкубировали в термостате с CO_2 в течение 72 ч при температуре 37°*С*. Результаты учитывали по *цитопатическому действию* (ЦПД) вируса на культуру клеток и определению гемагглютинина в надосадочной жидкости в *реакции гемагглютинации* (РГА) через 72 ч.

Результаты и их обсуждение. Изучение цитотоксического действия препарата №1В на вирусы гриппа А и В проведено на МДСК, монослой которых культивировали в присутствии КП №1В в течение 48-72 ч при температуре 37° *С*. Затем клетки 2 раза промывали фосфатным буфером, окрашивали 0,5% раствором нейтральрота в концентрации 33 мг/мл. После 3-х часового инкубирования при 37°*С* раствор красителя удаляли, затем его экстрагировали 50% спиртовым раствором Na_2HPO_4 из живых окрашенных клеток. При определении ОП, концентрацию препарата, ингибирующую значение ОП на 50% по сравнению с клеточным контролем, приняли за *50% цитотоксическую дозу* ($ЦТД_{50}$).

Результаты изучения цитотоксического действия препарата №1В, проведенного в культуре клеток МДСК, используемых при работе с вирусами гриппа, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты изучения цитотоксического действия КП №1В в культуре клеток МДСК

Препараты	$ЦТД_{50}$ (мкг/мл/)	
	Метод визуального определения	Метод с использованием нейтральрота
КП №1В	120	120

Таким образом, при визуальной оценке состояния контрольных не инфицированных клеток, культивируемых с испытуемым препаратом в течение 72 ч, установлено, что $ЦТД_{50}$ для КП №1В составляет 120 мкг/мл. Результаты цитотоксического действия КП №1В при использовании окраски клеток нейтральротом показали, что препарат ингибирует значение ОП-525 на 50% по сравнению с клеточным контролем при концентрации 120 мкг/мл.

Для изучения влияния КП №1В на репликацию вирусов гриппа *А* человека был использован эталонный эпидемический штамм: *А*/Калифорния/*7/04 (H3N2)*. Противовирусную активность КП №1В в отношении вируса гриппа *А* учитывали по снижению инфекционного титра вируса в культуре клеток МДСК и снижению уровня подавления *оптической плотности* ($ОП_{450}$) в тест-системе на основе ИФА в многоцикловых опытах.

КП №1В в концентрации 3,0 мкг/мл эффективно ингибировали репликацию вируса при внесении препарата за 2 ч до инфицирования, при этом накопление вируса гриппа *A(H3N2)* снижалось на 100%. Внесение КП №1В одномоментно с инфицированием в концентрации 6,0 мкг/мл и через 30 мин после инфицирования в концентрации 19,5 мкг/мл сопровождалось снижением накопления вируса гриппа *A(H3N2)* на 57% и 60% соответственно, при более низких концентрациях КП №1В процент ингибирования снижался или отсутствовал. Оптимальной оказалась схема предварительного введения КП №1В.

$МИК_{50}$ КП №1В для вируса гриппа *A(H3N2)* при различных режимах добавления препарата представлена в табл. 2 и составила 3,0 мкг/мл за 2 ч до инфицирования, 6,0 мкг/мл одновременно с инфицированием и 19,5 мкг/мл через 30 мин после инфицирования культуры клеток МДСК.

Таблица 2

Минимальная ингибирующая концентрация ($МИК_{50}$) препарата №1В для вируса гриппа А человека при различных режимах инфицирования

Режимы инфицирования ткани культуры клеток МДСК	$МИК_{50}$
	Вирус гриппа A(H3N2)
Внесение препарата за 2 ч до инфицирования	КП №1В, 3,0 мкг/мл
Внесение препарата одно-моментно с инфицированием	КП №1В, 6,0 мкг/мл
Внесение препарата через 30 мин после инфицирования	КП №1В, 19,5 мкг/мл

Таким образом, КП №1В обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *A/H3N2* при внесении препарата в концентрации 3,0 мкг/мл в культуру за 2 ч до инфицирования клеток, при одномоментном внесении препарата в концентрации 6,0 мкг/мл в культуру, при внесении препарата в концентрации 19,5 мкг/мл в культуру через 30 мин после инфицирования клеток.

Для изучения влияния КП №1В на репликацию вирусов гриппа *B* человека был использован эталонный эпидемический штамм: *B*/Гонконг/330/01. Противовирусную активность КП №1В в отношении вируса гриппа *B* учитывали по снижению инфекционного титра вируса в культуре клеток МДСК и снижению уровня подавления $ОП_{450}$ в тест-системе на основе ИФА в многоцикловых опытах.

КП №1В в концентрации 60 мкг/мл эффективно (100%) ингибировали репликацию вируса гриппа *B* при введении препарата за 2 ч до инфицирования культуры клеток МДСК. Другие схемы введения КП №1В не выявили выраженного противовирусного эффекта.

$МИК_{50}$ КП №1В для вируса гриппа *B* при различных режимах добавления препарата составила более 60 мкг/мл за 2 ч до инфицирования, одномоментно с инфицированием и через 30 мин после инфицирования культуры клеток МДСК (табл. 3).

Таблица 3

Минимальная ингибирующая концентрация ($МИК_{50}$) КП №1В для вируса гриппа *B* человека при различных режимах инфицирования

Режимы инфицирования ткани культуры клеток МДСК	$МИК_{50}$
	Вирус гриппа B
Внесение препарата за 2 ч до инфицирования	КП №1В, >60,0 мкг/мл
Внесение препарата одно-моментно с инфицированием	КП №1В, >60,0 мкг/мл
Внесение препарата через 30 мин после инфицирования	КП №1В, >60,0 мкг/мл

Таким образом, КП №1В в концентрации 60 мкг/мл обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *B* при внесении препарата в культуру за 2 ч до инфицирования клеток.

Изучение противовирусной активности и действия КП №1В на репликацию вируса гриппа *A/H5*: *A*/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*), *A*/утка/Приморье/ 2621/01(*H5N2*) и *A*/утка/ Алтай/1285/91(*H5N3*) проведено в культуре клеток МДСК.

Изучение противовирусной активности КП №1В *in vitro* проведено с использованием двух методов: 1) по влиянию на развитие вирусиндуцированного патологического процесса; 2) по влиянию на величину инфекционного титра вируса.

Результаты изучения влияния различных концентраций КП №1В на репликацию вирусов гриппа *A/H5* представлены в табл. 4. КП №1В в концентрации 80 мкг/мл ингибировали репликацию всех трёх вирусов гриппа птиц *A/H5*, снижая инфекционный титр вируса на 2,0-2,5 *lg* $ТЦИД_{50/мл}$. Противовирусное действие КП №1В выражалось в снижении инфекционного титра вируса гриппа птиц на 2,0-2,5 *lg* $ТЦИД_{50/мл}$ в культуре клеток МДСК во всех трёх случаях.

Далее было изучено действие различных концентраций КП №1В на репликацию вирусов

гриппа *A/H5* птиц при одинаковой множественности заражения культуры клеток в тест-системе на основе ИФА. Активность КП №1В в отношении традиционного лабораторного штамма вируса гриппа человека *A/Aichi*/68(*H3N2*) исследована при тех же условиях с целью выяснения специфичности его действия на различные подтипы вирусы гриппа, то есть различающихся по антигенной структуре поверхностных белков.

Полученные результаты, представленные графически на рис. 1, демонстрируют зависимость действия препарата от концентрации. КП №1В ингибировали репликацию всех трёх штаммов вируса гриппа *A/H5* в системе ИФА, причём ингибирующий эффект препарата находился в прямой зависимости от его концентрации.

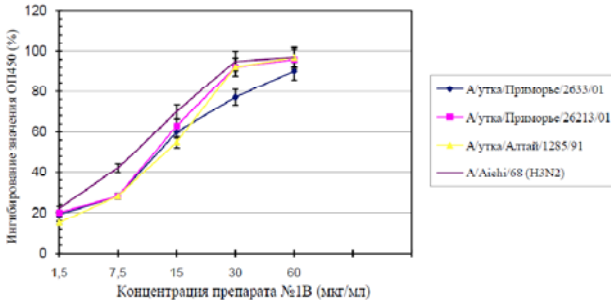


Рис. 1. Влияние КП №1В на репликацию вирусов гриппа A/H5, выделенных от птиц в культуре клеток МДСК.

МИК$_{50}$ КП №1В для ВГ *A*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*), *A*/утка/Приморье/2621/01(*H5N2*) и *A*/утка/ Приморье/2633/01(*H5N3*) представлена в табл. 5 и составила 13,8, 12,8, 12,0 мкг/мл соответственно. Для стандартного лабораторного штамма вируса гриппа *A/Aichi*/68(*H3N2*) МИК$_{50}$ КП №1В составляла 11,5 мкг/мл.

В следующих опытах было изучено действие различных концентраций КП №1В на репликацию вирусов гриппа *A/H5* в зависимости от времени (2 ч, 0,5 ч, 0 ч и -0,5 ч) добавления препарата в культуру клеток МДСК. Из данных, представленных в табл. 6 видно, что КП №1В в различных концентрациях 15, 30 и 60 мкг/мл оказывали существенное действие на репликацию вируса гриппа *A*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*) и этот эффект зависел от времени добавления препарата. Наибольший эффект наблюдался при внесении КП №1В за 2 часа до инфицирования и уменьшался в зависимости от времени контакта (0,5 ч, 0 ч, -0,5 ч) исследуемого препарата с клетками МДСК. При внесении КП №1В после адсорбции вируса отмечено наименьшее его действие на репликацию вируса гриппа.

Таблица 4

Влияние КП №1В на репликацию различных штаммов вируса гриппа птиц *A/H5* в культуре клеток МДСК

Вирусы	Титр вируса (lg)	
	Вирусный контроль	КП №1В, 80 мкг/мл
A/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*)	7,0	4,5
A/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*)	6,5	5,0
A/утка/Приморье/2621/01(*H5N2*)	3,0	0,5

Таблица 5

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК$_{50}$) КП №1В в отношении различных штаммов вируса гриппа *A*

Вирусы	МИК$_{50}$ (мкг/мл)
	КП №1В
A/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*)	13,8
A/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*)	12,8
A/утка/Приморье/2621/01(*H5N2*)	12,0
A/Aichi/68 (*H3N2*)	11,5

Таблица 6

Влияние КП №1В на репликацию вирусов гриппа птиц *A/H5* в клетках МДСК в зависимости от времени добавления препарата

Время добавления препарата	Процент ингибирования ОП-450		
	A/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*)		
	Концентрация КП №1В, мкг/мл		
	60	30	15
За 2 ч до инфицирования	97	79	37
За 0,5 ч до инфицирования	100	57	47
Одномоментно с инфицированием	71	59	19
Через 0,5 ч после инфицирования	37	10	0

Таким образом, КП №1В в концентрациях 15, 30 и 60 мкг/мл обладают противовирусным действием на вирус гриппа *A/H5: A*/утка/ Приморье/2633/01(*H5N3*), *A*/утка/Приморье/2621/01(*H5N2*) и *A*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*) в культуре клеток МДСК за 2 и 0,5 ч до инфицирования, одномоментно с инфицированием и через 0,5 ч после инфицирования. Наибольший эффект наблюдается при внесении КП №1В за 2 часа до инфицирования и уменьшается в зависимости от времени контакта (0,5 ч, 0 ч, -0,5 ч) исследуемого препарата с клетками МДСК.

Для оценки вирулицидного эффекта КП №1В вируссодержащий материал, содержащий препарат, инкубировали при 25° *С* в течение 1 ч и 24 ч, затем определяли снижение инфекционного титра вируса в материале по сравнению с контролем, инкубируемого в тех же условиях, однако без препарата.

В табл. 7 представлены результаты действия КП №1В в концентрации 100 мкг/мл на вирусы гриппа *А*/Калифорния/7/04(*H3N2*) и *В*/Гонконг/330/01 при контакте в течение 1 ч и 24 ч инкубирования. Инкубирование в течение 1 ч сопровождалось снижением титра вируса на 1,9 *lg* и 6,0 *lg* соответственно, в то время как после 24 часового инкубирования вирус гриппа *А* был инактивирован полностью, а вирус гриппа *В* инактивировался на 6,8 *lg*.

Таблица 7

Результаты изучения вирулицидного действия КП №1В при 1 часовом и 24 часовом инкубировании с вирусами гриппа *А(H3N2)* и *В* в культуре клеток МДСК

Препарат,	Инфекционные титры вирусов гриппа/исходные титры вирусов (*lg*)			
концентрации	*А*/Калифорния/7/04(*H3N2*)		*В*/Гонконг/330/01	
	1 ч инкубации	24 ч инкубации	1 ч инкубации	24 ч инкубации
КП №1В, 100 мкг/мл	6,4/8,3	0/8,5	2,5/8,5	1,5/6,0

Таким образом, КП №1В в концентрации 100 мкг/мл оказывают вирулицидное действие на вирусы гриппа *А*/Калифорния/7/04(*H3N2*) и *В*/Гонконг/330/01 при контакте в течение 1 ч и 24 ч инкубирования в культуре клеток МДСК.

Заключение. При исследовании противовирусной активности КП №1В было установлено, что цитотоксическая концентрация препарата для вирусов гриппа *А* и *В* в культуре МДСК составляет 120 мкг/мл.

КП №1В в концентрации 3,0 мкг/мл обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *А* (*А*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата за 2 ч до инфицирования клеток.

КП №1В в концентрации 6,0 мкг/мл оказывают противовирусную активность в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *А* (*А*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата одномоментно с инфицированием клеток.

КП №1В в концентрации 19,5 мкг/мл проявляют противовирусную активность в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *А* (*А*/Калифорния/7/04 (*H3N2*)) при внесении препарата через 30 мин после инфицирования клеток.

КП №1В в концентрации 60 мкг/мл обладают противовирусной активностью в культуре клеток МДСК в отношении вируса гриппа человека *В* при внесении препарата в культуру за 2 ч до инфицирования клеток.

Показано также, что КП №1В в концентрации 80 мкг/мл ингибируют репликацию вирусов гриппа *А/H5* (*А*/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*), *А*/утка/Приморье/2621/01 (*H5N2*) и *А*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*)) в культуре клеток МДСК, снижая инфекционный титр вируса на 2,0-2,5 *lg* ТЦИД$_{50/мл}$.

При этом минимальная ингибирующая концентрация (МИК$_{50}$) КП №1В для вирусов гриппа *А*/утка/Алтай/1285/91(*H5N3*), *А*/утка/Приморье/2621/01 (*H5N2*) и *А*/утка/Приморье/2633/01(*H5N3*) составляет 13,8, 12,8, 12,0 мкг/мл соответственно. В то время как для стандартного лабораторного штамма вируса гриппа *A/Aichi*/68(*H3N2*) МИК$_{50}$ КП №1В установлена на уровне 11,5 мкг/мл.

Противовирусное действие КП №1В в концентрациях 15, 30 и 60 мкг/мл на вирусы гриппа *А/(H5N3)* и *А/(H5N2)* в культуре клеток МДСК проявляется при внесении препарата за 2 и 0,5 ч до инфицирования, одномоментно с инфицированием и через 0,5 ч после инфицирования. Наибольший противовирусный эффект регистрируется при внесении КП №1В за 2 часа до инфицирования и уменьшается в зависимости от времени контакта (0,5 ч, 0 ч, -0,5 ч) препарата с клетками МДСК.

Установлено также, что КП №1В в концентрации 100 мкг/мл оказывают вирулицидное действие в отношении вирусов гриппа *А/(H3N2)* и *В*/Гонконг/330/01 при инкубировании в течение 1 ч и 24 ч в культуре клеток МДСК. Инкубирование в течение 1 ч сопровождается снижением титра вируса на 1,9 *lg* и 6,0 *lg* соответственно, в то время как после 24 часового инкубирования вируса гриппа *А* инактивируется полностью, а вирус гриппа *В* инактивируется на 6,8 *lg*.

В результате проведенных исследований установлено, что КП №1В обладают выраженным противовирусным действием в экспериментах *in vitro* в отношении изученных патогенных для человека и животных вирусов. Эффективность противовирусного действия КП №1В зависит от

способа его применения (профилактически до заражения, с лечебной целью), концентрации и длительности экспозиции.

RESEARCH OF ANTI-VIRAL ACTION OF THE PLETNEV No. 1B DROPS (SELENITE) ON INFLUENZA A AND B VIRUSES

V.V. PLETNEV, S.S. YAMNIKOVA

Institute of Virology named after D.I. Ivanov of the FSBI "Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaley " of the Ministry of Health of Russia, Gamaley St., 16, Moscow, 123098, Russia, e-mail: pletnevtreatment@mail.ru

Abstract. When studying the antiviral effect of the Pletnev drops No. 1B on influenza A and B viruses, it was found that the drug with different administration regimens exhibits pronounced antiviral activity against the A / H5, A / H3 and B viruses. In the study of the antiviral activity of the Pletnev drops No. 1B, it was found that the cytotoxic concentration of the preparation for influenza A and B viruses in the culture of MDSC is 120 µg / ml. The Pletnev drops No. 1B at a concentration of 3.0 µg / ml have antiviral activity in the culture of MDSC cells against human influenza virus A (A / California / 7/04 (H3N2)) when the preparation was administered 2 hours before infection of the cells. The Pletnev drops No. 1B at a concentration of 6.0 µg / ml have antiviral activity in the culture of MDSC cells against the human influenza A virus (A / California / 7/04 (H3N2)) when the preparation is administered simultaneously with infection of the cells. The Pletnev drops No. 1B at a concentration of 19.5 µg / ml exhibit antiviral activity in the culture of MDSCs against the human influenza A virus (A / California / 7/04 (H3N2)) when the preparation is administered 30 minutes after infection of the cells. The Pletnev drops No. 1B at a concentration of 60 µg / ml have antiviral activity in the MSCK cell culture against human influenza virus B when the preparation is introduced into the culture 2 hours before the cells are infected. It was also shown that The Pletnev drops No. 1B at a concentration of 80 µg / ml inhibits the replication of influenza A / H5 viruses (A / duck / Primorye / 2633/01 (H5N3), A / duck / Primorye / 2621/01 (H5N2) and A / duck / Altai / 1285/91 (H5N3)) in cell culture MDSC, reducing the infectious titer of the virus by 2.0-2.5 lg TCID 50 / ml. As a result of the conducted research, it was established that CP No. 1B have a pronounced antiviral effect *in vitro* experiments with respect to the studied viruses that are pathogenic for humans and animals. The effectiveness of the antiviral effect of The Pletnev drops No. 1B depends on the method of its use (prophylactically before infection, for therapeutic purposes), concentration and duration of exposure.

Key words: influenza A and B viruses, Pletnev drops No. 1B, selenite.

Литература

1. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

2. Плетнев В.В. Капли Капли Плетнева, обладающие противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Патент РФ на изобретение №2553308, 2014.

References

1. Mironov AN, Bunatyan ND. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv [Guidelines for pre-clinical trials of drugs]. Moscow: Grif i K; 2012. Russian.

2. Pletnev VV, inventors. Kapli Kapli Pletneva, obladayushchie protivovirusnym i immunomoduliruyushchim ehffektami [Pletnev Drops with antiviral and immunomodulatory effects]. Russian Federation patent RU №2553308; 2014. Russian.

Библиографическая ссылка:
Плетнев В.В., Ямникова С.С. Исследование противовирусного действия капель Плетнева №1В (селенита) на вирусы гриппа А и В // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 77–82. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16259.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 83–89
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 83–89

УДК: 616.311.2-002+616.314.17-008.1+616.314.77-06+615.83 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16020

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА РАЗВИВШИХСЯ НА ФОНЕ ИСКУССТВЕННЫХ ДЕНТАЛЬНЫХ РЕСТАВРАЦИЙ

И.Ф. ФЕЩЕНКО[*], Н.П. СЫСОЕВ[**], С.Г. БЕЗРУКОВ[**]

[*] *ООО «ДЕНТАЛ», ул. Фрунзе, д. 20, п. 3, г. Евпатория, Республика Крым, 297406, Россия*
[**]*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского», Медицинская академия имени С.И.Георгиевского, бул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295000, Россия*

Аннотация. По данным экспертов ВОЗ, воспалительные заболевания пародонта встречаются у 90-95% взрослого населения. Основные позиции занимают хронический катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит. В их комплексном лечении позитивно зарекомендовали себя бальнеологические и курортологические факторы Крыма.

Целью исследования явилась клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного нового комплекса немедикаментозного лечения и профилактики обострений хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита, развившихся у больных на фоне искусственных дентальных реставраций. В исследовании приняли участие 72 пациента в возрасте 18-30 лет с хроническим катаральным гингивитом (30) и хроническим генерализованным пародонтитом (42), которые были распределены на 2 клинические группы: основную (41человек) и контрольную (31). В основной группе для оценки гигиенического состояния использованы индексы *Green-Vermillion* (*OHI-S*), Турески, О'Лири, биохимические, определение содержания малонового диальдегида, активности глутатион-пероксидазы, перекисного гемолиза эритроцитов, перекисного индекса. Позитивную динамику клинических индексов и проб наблюдали у пациентов с хроническим катаральным гингивитом по значениям индексов РМА, ИК и *Green-Vermillion*. Индекс РМА через 6 месяцев после курса лечения был достоверно ниже (p<0,02), чем в контрольной группе. У больных хроническим катаральным гингивитом в основной группе существенное клиническое улучшение по индексу РМА достигнуто у 75% больных (p<0,001), и у 69,87% достигнута стойкая ремиссия с хроническим генерализованным пародонтитом. Выраженное терапевтическое действие подтверждено по снижению значений пробы Шиллера-Писарева (p<0,001) и гигиенических индексов. *Результаты* проведенного клинического исследования показали, что использованные нами в основной группе композиции озонированных препаратов «Биоль» и «Фито-Биоль» демонстрируют мембранотропный и антиоксидантный эффекты, повышают эффективность и сокращают сроки лечения обострений хронического катарального гингивита и хронического генерализованного пародонтита, снижают риск возникновения рецидивов заболевания.

Ключевые слова: дентальные реставрации, осложнения, хронический катаральный гингивит, хронический генерализованный пародонтит, бальнео-озоно- фитотерапия.

По обобщенным данным независимых экспертов ВОЗ, *воспалительные заболевания пародонта* (ВЗП) встречаются у 90-95% взрослого населения. В структуре стоматологических заболеваний патология тканей пародонта также занимает одно из ведущих мест. В свою очередь, в этой группе нозологий по распространенности основные позиции отдают *хроническому катаральному гингивиту* (ХКГ) и *хроническому генерализованному пародонтиту* (ХГП) [6,10]. Прогрессирование ВЗП приводит к частичной или полной вторичной адентии, сенсибилизации организма, дисфункциям в иммунной системе, а также к возникновению и прогрессированию одонтогенных воспалительных процессов вплоть до развития стоматогенного сепсиса [2,10,11]. Заболевания пародонта нередко протекают на фоне нарушений пищеварения, обмена веществ, хронических инфекций и местных травматических повреждений [6,12,13].

Лечение воспалительных заболеваний пародонта не всегда ведет к продолжительной ремиссии, а прогрессирование хронического процесса сопряжено с утратой зубов, что происходит в 5 раз чаще, чем при осложнениях кариеса [5,6,10]. В комплексе этиопатогенетической терапии заболеваний пародонта приме-

няют различные местные антисептические средства, антибактериальные мази и гели, сорбенты, гомеопатические препараты и др. [1,3,4]. Как перспективные, для широкого использования в стоматологии зарекомендовали себя бальнеологические и курортологические факторы Крыма. Они содержат активные вещества (соли, газы, биостимуляторы и др.) и демонстрируют выраженный терапевтический местный и общий эффекты. Их применяют в сочетании с гидротерапией, инстилляциями, ирригациями пародонта, орошениями тканей рта. В последние годы в медицине широкое применение нашли жидкие минеральные грязевые препараты серии *«Биоль»* и *«Фито-Биоль»*, а также их композиции с озоном [9,14]. Необходимым условием успешного лечения и профилактики обострений заболеваний пародонта является восстановление нормобиоза тканей [6,7,12]. Позитивные результаты, по мнению многих исследователей, даёт комплексное лечение, включающее общеукрепляющую и реабилитационную терапию. Такого сочетания легче достичь при многофакторности используемых методов, обладающих щадящим воздействием, не вызывающих побочных эффектов и привыкания, свойственных многим химиопрепаратам. Современные инновационные методы бальнеотерапии, на наш взгляд, могут оказаться весьма перспективными в профилактике и лечении обострившихся ХКГ и ХГП [9].

Цель исследования – клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного комплекса немедикаментозного лечения и профилактики обострений ХКГ и ХГП, возникающих у больных на фоне выполнения искусственных реставраций.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования были ткани пародонта, ротовая и десневая жидкости, смывы из полости рта и периферическая кровь (из пальца). Состояние тканей пародонта оценивали по величине индексов РМА (*папиллярно-маргинально-альвеолярный*, по *C. Parma*, 1960), *CPITN* (*Community Periodontal Index of Treatment Needs*, ВОЗ 1989**),** по *глубине пародонтального кармана* (ГПК), *убыли костной ткани* (УКТ), патологической *подвижности зубов* (ПЗ), пробе *Шиллера-Писарева*, йодное число Свракова (Ш-П), степени *кровоточивости* (ИК) (*Muchlemann H.R.,* 1983) *экссудации из пародонтальных карманов* (ЭПК). Гидротерапию тканей пародонта осуществляли (в основной группе) озонированными композициями грязевых препаратов серий *«Биоль»* и *«Фито-Биоль»* (МЗР от 02.11.2015: №ИЦ-101) ТУ 9158-004-00809517-2015.

В исследовании приняли участие 72 пациента в возрасте 18-30 лет. С обострением хронического катарального гингивита (легкой и средней степеней тяжести) – 30 человек и хроническим генерализованным пародонтитом – 42, которые были распределены на 2 клинические группы: основную (41) и контрольную (31). Группы исследования были стандартизованы по возрасту, гендерным признакам, нозологической форме заболевания, а поэтому полученные результаты сопоставимы. Все пациенты предварительно прошли комплексное диагностическое обследование [6]. Для оценки гигиенического состояния органов рта нами были использованы индексы *Green-Vermillion* (*OHI-S*) (*Green J.C., Vermillion J.R.,* 1964), индекс *S. Turesky* (1970), *индекс раздражения — O'leary, Drage, Naylet* (1972). Среди показателей, определяемых лабораторным путем: биохимические (уровень ФАС и СРО, МДА) [8]. Для выявления ведущих типов метаболических нарушений у больных ХКГ и ХГП был использован алгоритм распознавания заболеваний пародонта [5, 6], основанный на определении биохимических показателей: содержание МДА, активность глутатион-пероксидазы, перекисный гемолиз эритроцитов и вычисление перекисного индекса для каждой группы больных. В том случае, когда величина *PI*>170, ведущим типом метаболических нарушений при генерализованном пародонтите – считали перекисный вариант. При отсутствии одного из маркеров, входящих в формулу определения *пародонтального индекса* (PI), ориентировались на величину отдельных показателей. При этом отнести больных ХГП к перекисному варианту развития метаболических нарушений считали возможным, при определенных величинах двух из трех показателей СРО/ФАС: МДА>5 млмоль/мл; глутатионпероксидаза> 2,5 нмоль/с в 1 мл [8]. Определение значений нормы, возрастных и половых особенностей, характерных для Крымского региона, изучение показателя в динамике развития патологии в пародонте и диагноз заболевания пародонта устанавливали на основании классификации, принятой Российской академией стоматологии (Москва, 2001).

Проведенный нами предварительный ана-

лиз значений показателей, характеризующих систему СРО/ФАС, позволил установить, что на фоне развития воспалительных реакций в тканях пародонта, начиная с ХКГ и до возникновения клинических признаков ХГП, происходит усиление СРО липидов и проявляется недостаточность ФАС, что подтверждается данными литературы [6,8]. Это дало основание заключить, что при воспалительных заболеваниях пародонта нарушаются не только механизмы местного иммунитета, но и свободными радикалами повреждаются клеточные мембранные структуры, что является основанием для включения в комплексную терапию этих состояний антиоксидантов, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Сопоставление экспериментальных и клинических данных, представленных в литературе, позволило отобрать наиболее важные, на наш взгляд, вещества, включающие в свой состав необходимые антиоксиданты и аминокислоты. В результате, на основании анализа полученных данных, нами были составлены две композиции для местного терапевтического применения. Первая композиция включала в себя комплекс: O_3 + *«Биоль»* (основная группа, ХКГ); вторая — комплекс: O_3 + *«Фито-Биоль»* (основная группа, ХГП) (Патент №44673). Концентрация озона составляла 2 мг/л. Озонирование препаратов проводили медицинским универсальным устройством *«Озон УМ-80»*. Лечение осуществляли путем применения *пародонтальной повязки* (ПП) с экспозицией 60-90 минут, из расчета 50 мг состава на 1-го больного. В процентном соотношении она включала: озонированный *«Биоль»* или *«Фито-Биоль»* в разведении *Сакской минеральной водой* 1:3 – 12 мл, голубая глина – 30,0 мл, спирулина – 5,0 мг, токоферол – 3,0 мл. В контрольной группе использовали неозонированные препараты серии *«Биоль»* и *«Фито-Биоль»* в разведении 1:3 и 1:4 (Патент №44673). Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на ПК с использованием специализированного пакета для статистического анализа – *«Statistica for Windows v. 6.0»*. различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Более выраженную позитивную динамику клинических изменений наблюдали у пациентов с ХКГ по значениям клинических индексов на фоне применения комплексов, в сравнении с контролем (рис. 1 и 2).

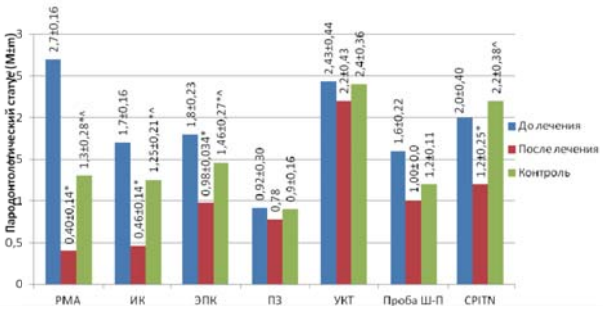


Рис. 1. Диаграммное отображение влияния комплекса на состояние тканей пародонта при обострившемся течении ХГП в основной группе. Примечание: * – достоверность отличий по сравнению с данными до лечения (p<0,05-0,001); ^ – достоверность отличий (p<0,05) в сравнении с данными после лечения

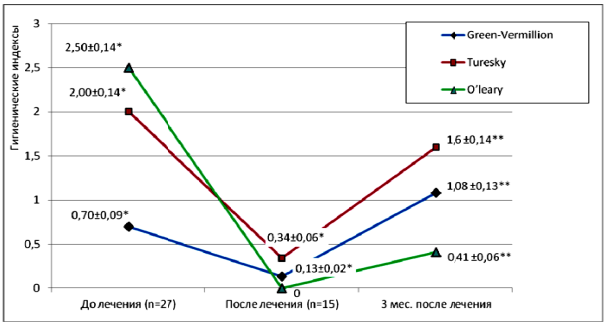


Рис. 2. Диаграммное отображение динамики изменений средних значений клинических индексов в основной и контрольной группах после курса лечения обострения ХГП. Примечания: * – p<0,001 – достоверность отличий по отношению к контрольной группе. ** – p<0,05 – достоверность отличий по отношению к показателю до лечения

Причем, достоверные изменения наблюдались и в отдаленные сроки. Индексы *Green-Vermillion* и ИК спустя 3, 6 месяцев в основной группе были достоверно ниже, чем в группе сравнения. *Индекс* РМА спустя 6 месяцев после курса лечения был также достоверно ниже (p<0,02), чем в группе больных, которые получали традиционную терапию.

Близкие по характеру результаты выявлены и у больных с ХГП (рис. 3). После курса лечения с использованием озонированного комплекса, индексы: ИК, РМА, *Green-Vermillion* и *PI* (Рассел А.,1956), были существенно ниже, чем в группе сравнения.

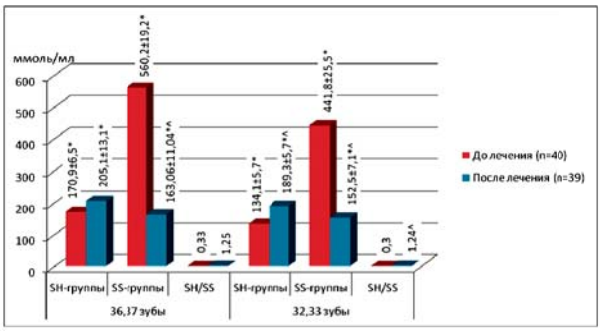


Рис. 3. Влияние комплекса озонированного *«Фито-Биоля»* с ПП на содержание тиоловых соединенй в десневой жидкости у больных ХГП легкой и средней степени тяжести. Примечания: * – p<0,001 – достоверность отличий по отношению к контрольной группе; ^ – p<0,05 – достоверность отличий в сравнении с показателем до лечения

Спустя 6 и 12 месяцев у большинства больных с ХГП определялись позитивные изменения в рентгенологической картине: уменьшались очаги остеопороза, повышалась четкость контуров межальвеолярных перегородок. При этом существенных отличий по результатам рентгенологического обследования больных в группе сравнения в отдаленные сроки не выявлено. Таким образом, использованный комплекс, включающий озонированный *«Фито-Биоль»,* а также пародонтальную повязку, продемонстрировал в нашем исследовании выраженное местное терапевтическое действие.

В результате проведенных клинических исследований было установлено, что у 75% больных ХКГ в основной группе на фоне выраженного клинического улучшения, по индексу РМА выявлено достоверное снижение показателя (p<0,001) вплоть до уровня лиц со здоровым пародонтом (контрольная группа). Кроме того, проведенное лечение способствовало нормализации ранее увеличенного показателя перекисного гемолиза эритроцитов (с 17,68±1,38% до 7,16±1,21%, при p<0,01). Полученные нами данные позволили заключить, что в результате проведенных клинических наблюдений было установлено, что озонированные препараты *«Биоль», «Фито-Биоль»*, ПП обладают выраженным противовоспалительным действием. На фоне их применения достоверно снижался индекс РМА (p<0,001), проба Шиллера-Писарева (p<0,001) и ИК (p<0,001). Выявлен хороший гигиенический эффект и достоверное устранение ЭПК (p<0,05). При этом, по сравнению с контролем, выраженный клинический результат достигался в среднем на 3-4 дня раньше, чем у больных в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений показателей, характеризующих состояние тканей пародонта у представителей основной группы до и после лечения ХГП

Время обследования	Показатели (M±m)				
	РМА	ИК	Проба Ш-П	УКТ	ЭПК
До лечения (n=41)	1,90±0,17	1,56±0,23	1,90±0,17	4,18±0,35	1,50±0,06
После лечения (n=41)	0,05±0,001*	0,18±0,05*	1,03±0,30*	4,20±0,31	0,02±0,001*
Контроль спустя 6 мес. после лечения (n=14)	1,30±0,28**	1,23±0,18**	1,25±0,10	3,70±0,36	0,84±0,27**

Примечания: * – различия с показателями до лечения достоверны (p<0,05-0,001); ** – различия с показателями после лечения достоверны (p<0,05-0,01)

Данные проведенных нами биохимических исследований показали, что использование комплекса озонированных препаратов серии *«Биоль»* и *«Фито-Биоль»* в композиции с голубой глиной, спирулиной и токоферолом приводит к снижению уровня пероксидации липидов и увеличению восстановительных эквивалентов, о чем свидетельствует увеличение отношения – *SH/SS* (рис. 4).

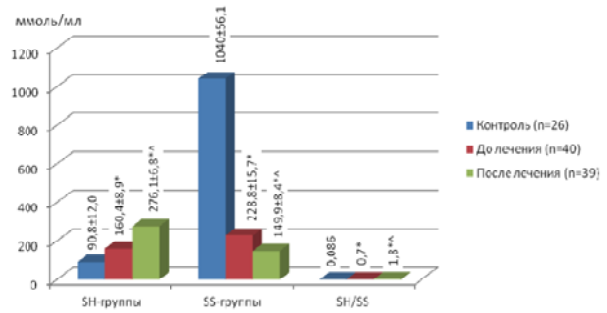


Рис. 4. Диаграммное отображение влияния комплекса озонированного *«Фито-Биоля»* с ПП (основная группа) на содержание тиоловых соединенй в РЖ больных ХГП легкой и средней степени тяжести. Примечания: * – p<0,001 – достоверность отличий по отношению к контрольной группе; ^ – достоверность отличий в сравнении с показателем до лечения

О снижении уровня пероксидации липидов и активации ФАС в ротовой жидкости под влиняем предложенного комплекса лечения свидетельствует достоверное снижение (при

p<0,001) содержания МДА и увеличение (при *p*<0,001) активности глутатион-зависимых ферментов (глутатион-редуктазы и глутатион-пероксидазы) (рис. 5).

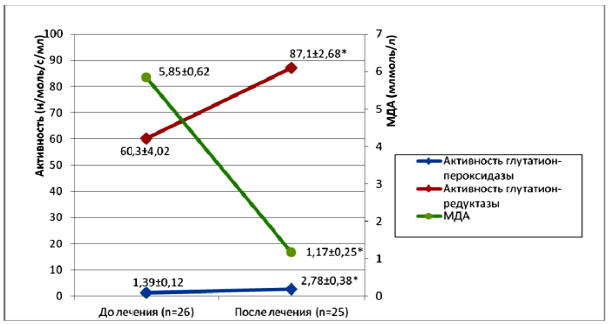


Рис. 5. Диаграммное отображение влияния озонированного *«Биоля»* (основная группа) на содержание МДА и активность глутатионзависимых ферментов в ротовой жидкости больных ХГП легкой и средней степени тяжести.
Примечание: * – различие с показателем до лечения достоверно (*p*<0,001)

Кроме того, наблюдалась тенденция к росту уровней восстановленных эквивалентов (тиолов) и к снижению-окисленных (дисульфидов) с соответствующим возрастанием соотношения тиолы/дисульфиды как в *ротовой жидкости* (РЖ), так и в *десневой жидкости* (ДЖ), что опосредованно указывает на восстановление функции местного иммунитета [8,10].

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования показали, что все композиции использованных нами препаратов (в основной группе) можно отнести, во-первых, к группе пародонтопротекторов, так как они оказывали выраженный противовоспалительный эффект, устраняя местные симптомы воспаления в пародонте, во-вторых, к мембранотропным препаратам с антиоксидантным механизмом действия, так как достоверно стимулировали и нормализовывали показатели системы ФАС. В тех случаях, когда у больных ХКГ, наряду с повреждением мембранных структур клеток были нарушены механизмы местного иммунитета, оказалось, что применение озонированных минерало-фитопрепаратов устраняет и эти нарушения.

Выводы:

Впервые разработан лечебно–профилактический комплекс на основе озонированного жидкого состава лечебной грязи *«Биоль»* и минерализированного бальзама *«Фито-Биоль»*, который повышает эффективность и сокращает сроки лечения обострений ХКГ (на 3-5 дней) и ХГП (на 5-7), снижает риск возникновения рецидивов на протяжении ближайших 12 месяцев.

Применение курортологических и преформированных факторов Крыма в виде бальнео-озоно-фитотерапии ведет к выраженному терапевтическому эффекту у 75% пациентов с ХКГ и у 69,87% с ХГП.

THE EFFECTIVENESS OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT METHODS OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES ON THE BACKGROUND OF ARTIFICIAL DENTAL RESTORATIONS

I.F. FESHCHENKO*, N.P. SYSOEV**, S.G. BEZRUKOV**

**Federal State Autonomous Educational Institution "Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky",*
***Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Lenin blv., 5/7, 295000, Simferopol, Russian Federation*

Abstract. According to the WHO experts, the parodontium inflammatory diseases occur in 90-95% of adolescent population. The main positions are occupied by chronic catarrhal gingivitis and chronic generalized parodontitis. In their comprehensive treatment SPA and balneological factors of the Crimea have positively proven themselves. The research purpose is to assess clinical and laboratory efficiency of the developed new complex of non-pharmacological treatment and prevention of exacerbations of chronic catarrhal gingivitis and chronic generalized parodontitis, which have developed among patients on the background of artificial dental restorations. The study involved 72 patients aged 18-30 years with chronic catarrhal gingivitis (30), and chronic generalized periodontitis (42), which were divided into 2 clinical groups: main (41) and control group (31). To assess the hygienic condition we used *Green-Vermillion's index* (OHI-S), Tureski, O'Leary, biochemical (characterizing the level of FAS and SRO), the determination of MDA content, activity of glutathione peroxidase, peroxide hemolysis of erythrocytes and calculation of the peroxide index. Positive dynamics of clinical indices and tests were observed among patients with chronic catarrhal gingivitis in the index values of PMA, IB and *Green-Vermillion*. PMA index 6 months after treatment was significantly

lower (p<0.02) than in the control group. Chronic catarrhal gingivitis patients in the main group achieved a marked clinical improvement in the rate of PMA among 75% of patients (p<0.001), and 69.87% achieved a stable remission with chronic generalized parodontitis. Expressed therapeutic effect was confirmed by the decrease in the value of the Schiller-Pisarev sample (p<0.001) and hygienic indices. The results of the clinical studies showed that the use of ozonized preparations composition demonstrates the effect of parodonte protectors possessing antioxidant and membrane tropic effect. Developed treatment-and-prophylactic complex on the basis of the ozonized liquid composed of the "Biolle" mud and mineralized balm "The Phyto-Biolle" increases efficiency and reduces treatment time of exacerbations of chronic catarrhal gingivitis and chronic generalized parodontitis, reduces the risk of the disease recurrence.

Key words: dental restoration, complications, chronic catarrhal gingivitis, chronic generalized periodontitis, balneo-ozone-phytotherapy.

Литература

1. Безруков С.Г., Кущенков В.И. Результаты цитохимического исследования процесса заживления постэкстракционной раны у больных с язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки в условиях применения профилактических повязок // Крымский терапевтический журнал. 2016. №3. С. 11–15.

2. Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. Диагностические критерии риска развития воспалительных заболеваний пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении // Пародонтология. 2015. №3(76). С. 57–60.

3. Гончарова Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. 2012. №3. С. 48–52.

4. Крячко А.Г. Пелоидотерапия больных с заболеваниями пародонта // Таврический медико–биологический вестник. 2011. Т.14, №4, С. 99–102.

5. Орехова Л.Ю., Мусаева Р.С., Бармашева А.А. Значимость компонентов метаболического синдрома в возникновении микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта // Современная стоматология. 2013. №2. С. 131–133.

6. Пародонтология. Национальное руководство / ред. Л.А. Дмитриева. Москва: Гэотар–Медиа, 2013. 704 с.

7. Сажина О.С. Комплексный подход к диагно-

References

1. Bezrukov SG, Kushchenkov VI. Rezul'taty citohimicheskogo issledovaniya processa zazhivleniya postehkstrakcionnoj rany u bol'nyh s yazvennoj bolezn'yu zheludka i 12-ti perstnoj kishki v usloviyah primeneniya profilakticheskih povyazok [The results of cytochemical study of the healing process of post-extraction wounds in patients with gastric ulcer and duodenal ulcer in the conditions of use of Profi-lactic dressings]. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2016;3:11-5. Russian.

2. Blashkova SL, Mustafin IG, Haliullina GR. Diagnosticheskie kriterii riska razvitiya vospalitel'nyh zabolevanij parodonta u lic, nahodyashchihsya na ortodonticheskom lechenii [Diagnostic criteria for the risk of periodontal inflammatory diseases in persons undergoing orthodontic treatment]. Parodontologiya. 2015;3(76):57-60. Russian.

3. Goncharova EI. Rastitel'nye sredstva v profilaktike i lechenii zabolevanij parodonta [Herbal remedies in the prevention and treatment of periodontal diseases]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2012;3:48-52. Russain.

4. Kryachko AG. Peloidoterapiya bol'nyh s zabolevaniyami parodonta [Pelotherapy of patients with periodontal diseases]. Tavricheskij mediko–biologicheskij vestnik. 2011;14(4):99-102. Russian.

5. Orekhova LYU, Musaeva RS, Barmasheva AA. Znachimost' komponentov metabolicheskogo sindroma v vozniknovenii mikrocirkulyatornyh narushenij v tkanyah parodonta [The importance of metabolic syndrome components in the occurrence of microcirculatory disorders in periodontal tissues]. Sovremennaya stomatologiya. 2013;2:131-3. Russian.

6. Parodontologiya. Nacional'noe rukovodstvo. red. L.A. Dmitrieva [Periodontics. National leadership. edited by L. A. Dmitriev]. Moscow: Gehotar–Media; 2013. Russian.

7. Sazhina OS. Kompleksnyj podhod k diagno-stike i

стике и лечению генерализованного пародонтита с использованием гипербалической оксигенации // Современная стоматология. 2013. №2. С. 34–36.

8. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите / Цибиков Н.Н. [и др.] // Российский стоматологический журнал. 2012. №1. С.40–42.

9. Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. 943 с.

10. Уайз М. Ошибки протезирования. Лечение пациентов с несостоятельность реставраций зубного ряда; пер. с англ.: в 2-х т. Москва: Азбука, 2007. Т.1. 350 с.

11. Fitzsimmons T.R., Sanders T.R., Bartold P.M., Slade G.D. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis // J. Clin. Periodontol. 2010. Vol. 37, N 1. P. 30–36.

12. Ovadia R., Zirdok R., Diaz-Romer R.M. Relationship between pregnancy and periodontal disease // Medicine and Biology. 2007. Vol. 14, №1. P. 10–14.

13. Yiorgos A., Bobetsis N. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complication // JADA. 2006. Vol. 137. P. 3–12.

14. To a question of efficacy of multifactorial therapy application Prophylaxis and treatment of periimplantitis : VIII International scientific and practical conference “International scientific review of the Problems and prospects of Modern Science and Education (London, 7-8 December, 2015) / Feshchenko I. [et al.] // International Scientific Review. 2015. №9. P. 55–58.

lecheniyu generalizovannogo parodontita s ispol'zovaniem giperbalicheskoj oksigenacii [An integrated approach to the diagnosis and treatment of generalized periodontitis using hyperbolic oxygenation]. Sovremennaya stomatolo-giya. 2013;2:34-6. Russian.

8. Cibikov NN, et al. Svojstva desnevoj zhidko-sti pri ostrom gingivite i hronicheskom paro-dontite [Properties of gingival fluid in acute gingivitis and chronic periodontitis]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2012;1:40-2. Russian.

9. Fizioterapiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G. N. Ponomarenko [Physical therapy: national guidelines. under the editorship of G. N. Ponomarenko]. Moscow: GEHOTAR–Media; 2014. Russian.

10. Wise M. the Errors of the prosthesis. Treatment of patients with the failure of restorations of the dentition / M. uayz; TRANS. with English.: in 2 t. Moscow: ABC; 2007. Vol.1. Russian.

11. Fitzsimmons TR, Sanders TR, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. J. Clin. Periodontol. 2010;37(1):30-6.

12. Ovadia R, Zirdok R, Diaz-Romer RM. Relationship between pregnancy and periodontal disease. Medicine and Biology. 2007;14(1):10-4.

13. Yiorgos A, Bobetsis N. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complication. JADA. 2006;137:3-12.

14. Feshchenko I, et al. To a question of efficacy of multifactorial therapy application Prophylaxis and treatment of periimplantitis: VIII International scientific and practical conference “International scientific review of the Problems and prospects of Modern Science and Education (London, 7-8 December, 2015). International Scientific Review. 2015;9:55-8.

Библиографическая ссылка:
Фещенко И.Ф., Сысоев Н.П., Безруков С.Г. Эффективность немедикаментозных методов лечения воспалительных заболеваний пародонта развившихся на фоне искусственных дентальных реставраций // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 83–89. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16020

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 90–95
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 90–95

УДК: 616-006.448 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16274

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА, ДЕБЮТИРОВАВШАЯ ГИПЕРВИСКОЗНЫМ СИНДРОМОМ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА (случай из практики)

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.И. МАКАРЧЕВ, В.К. ФРОЛОВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия, e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru

Аннотация. Множественная миелома – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний крови, характеризующееся клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток костного мозга. Наибольший уровень заболеваемости фиксируется у пациентов старше 80 лет.

Множественной миеломе характерен длительный бессимптомный период, проявляющийся в виде повышенного СОЭ. Зачастую больные обращаются за помощью по поводу патологических переломов при выполнении привычной физической нагрузки.

Клинические симптомы множественной миеломы представлены двумя группами: к первой относится инфильтрация костной ткани измененными плазмоцитами, что опосредует остеолитические и остеопенические процессы, а также угнетение кроветворения. Ко второй группе относится гипервискозный синдром, нарастающая почечная недостаточность, обусловленная отложением *М*-белка в почечных канальцах и явления полинейропатии. Пятилетняя выживаемость пациентов при проведении соответствующей терапии на первой стадии составляет 50%, в дальнейшем резко снижается, достигая 15% к третьей стадии.

В статье описывается случай множественной миеломы у пациента. Ведущим клиническим проявлением был гипервискозный синдром, который проявился в виде повздошно-бедренного венозного тромбоза, по поводу которого пациент проходил длительное лечение. Описаны диагностические затруднения, возникшие в процессе курации данного пациента.

Ключевые слова: парапротеины, множественная миелома, ранние симптомы, стернальная пункция, миелограмма.

Злокачественные новообразования занимают второе место среди причин смертности населения Российской Федерации и включены в список социально значимых заболеваний, формируемый Правительством РФ. Сокращение смертности от онкологических заболеваний является одним из целевых направлений Концепции развития демографической политики РФ до 2025 года [2-6].

Множественная миелома является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных патологий системы крови, при которой прогноз, как и при любой онкопатологии, зависит от своевременности и полноты проведённых диагностических исследований и, следовательно, своевременного начала этиологического лечения.

Прогнозируемая пятилетняя выживаемость у больных миеломой, получивших лечение на первой стадии онкологического процесса, составляет порядка 50%, на второй стадии – 40% и только 15% – на третьей стадии [7]. Поэтому выявление множественной миеломы, а также других злокачественных новообразований в начальной стадии заболеваний является актуальной задачей повседневной врачебной практики.

Для множественной миеломы характерна клональная пролиферация атипичных плазматических клеток, которые синтезируют в костном мозге (реже вне его) моноклональные иммуноглобулины типов *IgG*, *IgA*, *IgD*, *IgE* и/или лёгкие цепи иммуноглобулинов – k, λ. Риск развития болезни зависит от возраста пациента. Показатели заболеваемости варьируют в пределах 3,0-4,0 случаев на 100 тыс. населения у лиц до 40 лет; и до 64,5 случаев на 100 тыс. населения в возрасте свыше 80 лет.

Среди этиологических факторов определённую роль играют наследственные факторы, ионизирующая радиация, вирусная инфекция. Клиническому проявлению множественной миеломы предшествует бессимптомная стадия различной степени продолжительности, кото-

рую можно выявить только при лабораторном обследовании пациентов. При этом единственными проявлениями заболевания могут быть высокая скорость оседания эритроцитов и присутствие парапротеина в крови и/или моче.

Дальнейшая прогрессия заболевания приводит к нарушению кроветворения. Это проявляется физической слабостью у пациента, потерей веса, остеолизом (чаще тел позвонков, плоских, реже трубчатых костей), иммунологической недостаточностью и нарушением функций почек.

Все клинические симптомы болезни условно подразделяются на две группы.

Первая группа обусловлена инфильтрацией костной ткани опухолевыми плазмоцитами, что предрасполагает к остеодеструкции, гиперкальциемии, анемии, лейкопении и дальнейшему подавлению всех ростков кроветворения. При обращении за медицинской помощью 50 - 90% пациентов отмечают боли в костях (вследствие наличия участков остеодеструкции и остеолиза). В некоторых случаях причиной обращения пациентов в ЛПУ бывают патологические переломы, возникшие в результате выполнения привычной физической работы.

У 75% больных формируется анемия из-за уменьшения очагов нормального эритропоэза, что у 40-50% пациентов проявляется в виде одышки, слабости, быстрой утомляемости. У 20-30% больных из-за повышенной резорбции кальция из костной ткани отмечается рост уровня кальция в плазме крови.

Вторая группа симптомов при множественной миеломе обусловлена биологическим эффектом миеломного парапротеина (*М*-градиента) и проявляется в виде:

– Гипервискозного синдрома (одышка, тромбоз глубоких вен, транзиторные ишемические атаки, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, кровоизлияния в сетчатку глаз, носовые кровотечения);

– Симптомами почечной недостаточности вследствие отложения белковых молекул парапротеина в почечных канальцах;

– Симптомами полинейропатии.

Для подтверждения или исключения множественной миеломы у пациентов с перечисленными выше симптомами и синдромами рекомендуют в первую очередь следующие лабораторные обследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; определение уровня общего белка и его фракций в сыворотке крови, в том числе выявление парапротеина (*М*-градиента); исследование биохимических показателей крови и мочи (уровень билирубина, креатинина, ионизированного кальция); микроскопия пунктата костного мозга (миелограмма); рентгенограмма плоских и трубчатых костей [1].

Пациент *N*., в возрасте пятидесяти четырёх лет, считает себя больным с 06.07.2016 г., когда после болевого приступа постепенно развился диффузный отёк во всей левой нижней конечности. Пациент отмечал одышку, усиливающуюся при ходьбе. За лечением обращался в ЛПУ по месту жительства. В связи с ухудшением состояния (отёк распространился на бедро, появился выраженный болевой синдром) через 12 дней от начала заболевания был госпитализирован в специализированное сосудистое отделение.

При поступлении предъявлял жалобы на одышку, усиливающуюся при ходьбе, отёк и боль в левой нижней конечности. По результатам обследования УЗИ с дуплексным сканированием вен нижних конечностей выявлен тромбоз глубоких вен левой нижней конечности с наличием подвижных тромботических масс и признаками флотации.

Наследственный анамнез и анамнез жизни без особенностей. Общее состояние удовлетворительное. Визуально: умеренный отёк левой нижней конечности до паха. Другие органы и системы находятся в пределах возрастных и половых норм.

Результаты проведенных лабораторных обследований пациента представлены в табл. 1-3.

Пациенту поставлен диагноз «Левосторонний повздошно-бедренный венозный тромбоз». В течение двух недель он находился в стационаре, где получал консервативное лечение в соответствии с поставленным диагнозом. Выписан с улучшением для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Через 3 месяца после выписки из стационара пациента стали беспокоить нарастающие боли в поясничном отделе позвоночника, которые возникали после подъёма тяжестей. Проводимое амбулаторное лечение с применением нестероидных противовоспалительных средств и физиотерапевтических методов в те-

чение следующих восьми месяцев ожидаемого эффекта не дали.

Таблица 1

Результаты гематологического исследования крови пациента *N.* во время нахождения в специализированном отделении

Показатели и методы	Результаты	Уровень	Норма
Эритроциты (*RBC*)	$1{,}96\times10^{12}$ л	низкий	4-5
Гемоглобин	81 г/л	низкий	130-160
Гематокрит	21,9%	низкий	40-52
Ср. объём эритроцитов (*MCV*)	112 *fl*	высокий	84-96
Ср. содержание *Hb* в *RBC* (*MCH*)	41,2 пг	высокий	27-32
Ср. концетр. *Hb* в *RBC* (*MCHC*)	368 г/л	высокий	300-350
Средний объём тромбоцита (*MPV*)	6,9 *fl*	низкий	7,4-10,6
Шир. распред. эритр. (*RDW*)	16,2%	высокий	11,6-14,8
Лейкоциты (*WBC*)	$7{,}1\times10^{9}$ л		4-9
Нейтрофилы в %	44,5%	низкий	47-70
Нейтрофилы в абс. ед.	$3{,}1\times10^{9}$ л		2-5,3
Эозинофилы в %	3,5 %		1-5
Эозинофилы в абс. ед.	$0{,}2\times10^{9}$л		0,02-0,3
Базофилы в %	0,5%		0-2
Базофилы в абс.ед.	0×10^{9} л		0-0,65
Моноциты в %	10,6%		3-11
Моноциты в абс. ед.	$0{,}7\times10^{9}$ л	высокий	0,2-0,6
Лимфоциты в %	40,9%	высокий	18-40
Лимфоциты в абс.ед.	$2{,}9\times10^{9}$ л		1,2-3
Тромбоциты (анализатор)	191×10^{9} л		150-400
Время свёртывания по Сухареву: начало конец	6 мин 7 мин	удлинено	5-7 мин 2-4 мин
СОЭ (ручным способом)	78 мм/час	высокий	2-10

Таблица 2

Результаты биохимического исследования крови пациента *N.* во время нахождения в специализированном отделении

Показатели	Результаты	Уровень	Норма
Холестерин	2,5 ммоль/л		1-6,2
Холестерин ЛПВП	0,27 ммоль/л	низкий	0,9-1,9
Холестерин ЛПНП	1,45 ммоль/л		0-35
Триглицериды	1,69 ммоль/л		0-23
Азот мочевины	5,21 ммоль/л		2,8-8,3
Креатинин	80 ммоль/л		53-115
Билирубин общий	12,2 ммоль/л		1-21
Билирубин прямой	5,3 ммоль/л	высокий	0-5,1
Глюкоза капиллярной крови	5,1 ммоль/л		3,8-6

Было проведена КТ, выявившая наличие компрессионных переломов *L2* и *L5* позвонков с инфильтрацией окружающих тканей, а также остеопороз. В последствии проведена рентген-денситометрия, обнаружены признаки существенной остеопении в поясничном отделе позвоночника.

В лабораторных исследованиях крови на тот момент: СОЭ – 55 мм/час (норма 2 – 10); *Hb* – 65 г/л (норма 130-160); лейкоциты – $9{,}9\times10^{9}$л (норма 4-9); тромбоциты – 229×10^{9}л (норма 150-400); креатинин – 167 ммол/л (норма 53-115); холестерин (общ) – 2,09 ммоль/л (норма 1-6,2); *Ca* – 3,55 ммоль/л (норма 2,15-2,57); общий белок – 146,8 ммоль/л (норма 66,0-83,0).

Таблица 3

Результаты исследования мочи пациента *N.* во время нахождения в специализированном отделении

Показатели и методы	Результаты	Уровень	Норма
Исследованное кол-во	200 мл		
Цвет	жёлтый	патологический	
Прозрачность	Умеренно мутная	патологический	
Реакция (*pH*)	кислая		
Плотность относительная	1017	патологический	1,015-1,03
Белок г/л	0,14	патологический	0-0,12
Сахар моль/л	нет	нет	нет
Лейкоциты	1-2 в п/зр		0-4
Эритроциты	1-2 в п/зр		0-5
Цилиндры гиалиновые	нет в п/зр		
Цилиндры зернистые	нет в п/зр		
Цилиндры восковидные	нет в п/зр		
Эпителий плоский	0-1 в п/зр		
Эпителий переходный	нет		
Эпителий почечный	нет		
Слизь	Незначительное количество	патологический	
Соли	нет	патологический	
Бактерии и грибки	нет		

В связи с ухудшением состояния пациента и проявлением вышеуказанных изменений, обнаруженных при лабораторных и инструментальных исследованиях пациент был направлен для консультации в областную медицинскую организацию, где была заподозрена множественная миелома. Для уточнения диагноза с информированного согласия пациента ему была проведена стернальная пункция с последующим микроскопическим исследованием материалов пунктата (рис. 1, 2).

Описание препарата: клеточность гиперклеточная, расположение клеток диффузное, миелодный росток представлен единичными

клетками, эритроидный росток представлен единичными ядерными клетками, плазматические клетки с преобладанием плазмоцитомных форм крупного размера с большим количеством двуядерных и многоядерных клеток, мегакариоциты не обнаружены, тромбоциты единичные, свободнолежащие.

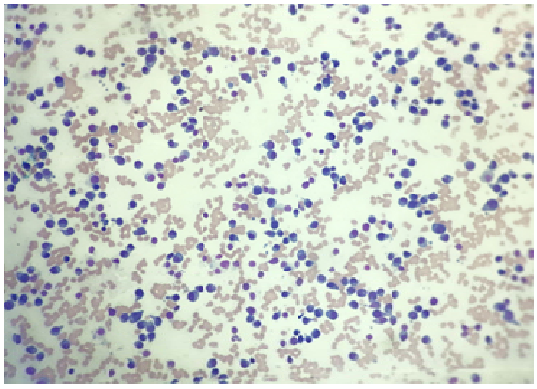


Рис. 1. Снимок микропрепарата из стернальной пункции пациента *N*: плазматические клетки с преобладанием плазмоцитомных форм крупного размера с большим количеством двуядерных и многоядерных клеток. Увеличение 20×0,40. Окраска по Май-Грюнвальду

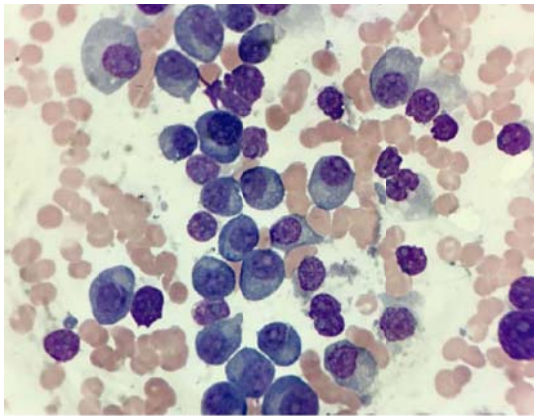


Рис. 2. Снимок микропрепарата из стернальной пункции пациента *N.*: плазматические клетки с преобладанием плазмоцитомных форм крупного размера с большим количеством двуядерных и многоядерных клеток. Увеличение 100×1,25. Окраска по Май-Грюнвальду

Результаты исследования препарата стернального пунктата больного *N* соответствуют морфологической картине множественной миеломы. [8] Таким образом, клиническое подозрение на множественную миелому было подтверждено объективно и начато этиологическое лечение в соответствии с диагнозом пациента.

Таблица 4

Результаты исследования стернальной пункции пациента *N*

Показатели	Результаты в %	Уровень	Норма
Палочкоядерные	0,33	низкий	2,8-23,7
Сегментоядерные	1,33	низкий	13,1-24,1
Все нейтрофильные лементы	1,66	низкий	52,7-68,9
Эозинофилы	0,67		0,5-5,8
Нормоциты полихроматоф.	1	низкий	8,9-16,9
Все эритроидные элементы	1	низкий	14,5-26,5
Плазматические клетки	96,67	Высокий	0,1-1,8
Лейко-эритробласт.отнош.	99	Высокий	2,1-4,5
Индекс созревания эритробластов	1	Высокий	0,7-0,9

Выводы. В приведенном клиническом случае затрудненность диагностики заключалась в том, что ведущим проявлением был гипервискозный синдром, опосредовавший венозный тромбоз. Он обратил на себя основное внимание клиницистов, как наиболее жизнеугрожающий. В клинической картине не было выявлено признаков выраженной протеинурии и почечной недостаточности.

В результате этого подозрение на наличие у пациента множественной миеломы возникло только после формирования выраженного остеолиза, проявившегося компрессионными переломами *L2* и *L5* позвонков, также выраженной остеопении позвоночника, подтвержденной инструментальными исследованиями.

HYPERVISCOSOLIC SYNDROME AS A MANIFESTATION OF MULTIPLE MYELOMA. DIFFICULTIES OF DIAGNOSTIC SEARCH (practical case)

T.V. CHESTNOVA, A.I. MAKARCHEV, V.K. FROLOV

Tula State University, Medical Institute, Department of Sanitary, Hygiene and Preventive Disciplines, Boldin St., 128, Tula, 300028, Russia, e-mail: tchestnova.tatiana@yandex.ru

Abstract. Multiple myeloma is one of the most common malignant blood diseases, characterized by clonal proliferation atypical bone marrow plasma cells. The highest incidence occurs in patients older than 80 years.

It characterized by a long asymptomatic period, manifested in the form of increased ESR. Often, patients asking for help because of pathological fractures during physical activity.

The clinical symptoms represented by two groups: the first is the infiltration of bone tissue by altered plasma cells, which mediates osteolytic and osteopenic processes, as well as inhibition blood formation. The second group includes hyperviscose syndrome, increasing renal failure caused by deposition of M-protein in the renal tubules and the polyneuropathy phenomenon. In the first stage of appropriate therapy, five-year survival of patients is 50%, then decreases sharply, reaching 15% in the third stage.

Article presents the case of multiple myeloma in a patient. The leading was hyperviscose syndrome, which manifested itself as oblique-femoral venous thrombosis, about which patient was at long treatment. The authors described the diagnostic difficulties that have arisen in the treatment.

Key words: paraproteins, multiple myeloma, early symptoms, sternal puncture, myelogram.

Литература

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Москва: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2016. С. 315–318.

2. Гладких П.Г., Короткова А.С. К вопросу прогнозирования показателей смертности в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-13. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf (дата обращения: 17.05.2015). DOI: 10.12737/13209.

3. Гладких П.Г., Короткова А.С. Прогнозирование показателей смертности населения РФ от злокачественных новообразований // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 4. С. 26–31.

4. Кожевникова Т.Н., Короткова А.С., Гладких П.Г. Структура заболеваний органов дыхания у новорожденных и недоношенных детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-6. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-6.pdf (дата обращения: 20.04.2017). DOI: 10.12737/article_59099f4694e215.23818115.

References

1. Bessmel'cev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma [Myeloma]. Moscow: Special'noe Izdatel'stvo Medicinskih Knig; 2016. Russian.

2. Gladkih PG, Korotkova AS. K voprosu prognozirovaniya pokazatelej smertnosti v Tul'skoj oblasti [On the issue of forecasting mortality rates in the Tula region]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 May 17];3[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5241.pdf. DOI: 10.12737/13209.

3. Gladkih PG, Korotkova AS. Prognozirovanie pokazatelej smertnosti naseleniya RF ot zlokachestvennyh novoobrazovanij [Prediction of mortality rates of the population of the Russian Federation from malignant neoplasms]. ZHurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2015;17(4):26-31. Russian.

4. Kozhevnikova TN, Korotkova AS, Gladkih PG. Struktura zabolevanij organov dyhaniya u novorozhdennyh i nedonoshennyh detej [Structure of breath organs diseases in newborns and infantile children]. Vestnik novyh medicinskih tekhnolo-gij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2017 Apr 20];2[about 7 p.] Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-6.pdf. DOI: 10.12737/article_59099f4694e215.23818115

5. Короткова А.С. К вопросу о прогнозировании показателя смертности населения РФ от злокачественных новообразований // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 6. С. 72.

5. Korotkova AS. K voprosu o prognozirovanii pokazatelya smertnosti naseleniya RF ot zlokachestvennyh novoobrazovanij [On the issue of predicting the mortality rate of the Russian population from malignant neoplasms]. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2015;6:72. Russian.

6. Короткова А.С., Гладких П.Г. Изучение влияния экологических факторов на смертность населения в Тульской области и на территории РФ от новообразований // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 6. С. 71.

6. Korotkova AS, Gladkih PG. Izuchenie vliyaniya ehkologicheskih faktorov na smertnost' naseleniya v Tul'skoj oblasti i na territorii RF ot novoobrazovanij [Study of the impact of environmental factors on mortality in the Tula region and in the Russian Federation from neoplasms]. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2015;6:71. Russian.

7. Лучинин А.С., Загоскина Т.П. Результаты применения статистического моделирования в прогнозировании общей выживаемости больных множественной миеломой // Клиническая онкогематология. 2011. Т. 4, № 4. С. 320–324.

7. Luchinin AS, Zagoskina TP. Rezul'taty primeneniya statisticheskogo modelirovaniya v prognozirovanii obshchej vyzhivaemosti bol'nyh mnozhestvennoj mielomoj [The results of statistical modeling in predicting the overall survival of patients with multiple myeloma]. Klinicheskaya onkogematologiya. 2011;4(4):320-4. Russian.

8. Рукавицын О.А., Зенина М.В., Скворцов С.В., Троян В.Н., Правосудов В.В., Ковтун Э.А. Гематология. Атлас-справочник. Санкт-Петербург. Издательство «Детство-пресс», 2011. С. 175–202.

8. Rukavicyn OA, Zenina MV, Skvorcov SV, Troyan VN, Pravosudov VV, Kovtun EHA. Gematologiya. Atlas-spravochnik [Hematology. Atlas reference]. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo «Detstvo-press»; 2011. Russian.

Библиографическая ссылка:
Честнова Т.В., Макарчев А.И., Фролов В.К. Множественная миелома, дебютировавшая гипервискозным синдромом. Трудности диагностического поиска (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 90–95. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16274

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 96–100

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 96–100

УДК: 612-087; 577.3 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16196

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ ВРЕМЕНИ

Л.А. МЕРДЕНОВА[*,**], Е.А. ТАКОЕВА[*,**,***], И.Р. ТАГАЕВА[*,**], М.И. НАРТИКОЕВА[*,**]

[*]ИБМИ ВНЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия
[**]ФГБОУ ВО «СОГМА» МЗ РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия
[***]ФГБОУ ВО «СОГУ» им. К.Л. Хетагурова, ул. Ватутина, д. 44-46, г. Владикавказ, 362025, Россия

Аннотация. В настоящее время информационные перегрузки, эмоциональное напряжение в процессе учебной деятельности, гиподинамия, нарушение режима и качества питания, жизнь в экологически неблагоприятной среде обитания, способствуют развитию психического стресса, дезадаптации и хронического патологического десинхроноза, создающего серьезные предпосылки для развития дизрегуляционной патологии, манифестации скрытых патологических процессов. Ритмы являются самым тонким маркером состояния жизнедеятельности организма и служат для характеристики его адаптивных возможностей. Доказано, что состояние здоровья организма ассоциируется с адекватной околосуточной биоритмологической деятельностью. В данной статье рассмотрены параметры физиологических функций (САД п/л, ДАД п/л, срАД п/л, ПД п/л, *t*° п/л, ЧСС через каждые 4 часа с перерывом на ночной сон в течение 3-х суток с последующей обработкой полученных результатов на ЭВМ. Восприятие времени определяли тестом «индивидуальная минута». При исследовании состояния биоритмов физиологических функций у больных детей установлено нарушение временной организации физиологических систем в форме патологического десинхроноза: на фоне резкого увеличения доли недостоверных ритмов на 23% выявлено снижение числа достоверных циркадианных ритмов до 38%, и повышение числа ультра- (28%) и инфрадианных частот (34%); асинфазность сопряженных ритмов сердечно-сосудистой системы и t^0, снижение мезора и амплитуды ритма температуры на фоне укорочения длительности «индивидуальной минуты» на 15-17 сек., что коррелирует с изменениями сомато-вегетативных показателей. Тест «индивидуальная минута» может служить критерием оценки общего состояния здоровья человека, адаптации и дезадаптации в различных ситуациях.

Ключевые слова: индивидуальная минута, десинхроноз, временная организация физиологической функций, биологический ритм.

На стыке хронобиологии и хрономедицины зародилось новое научное фундаментальное направление – хронопатофизиология. Главными задачами которой, являются:

1. Изучение динамики основных параметров *временной организации физиологических функций* (ВОФФ) и процессов в условиях переходных состояний от успешной адаптации к болезни, т.е. на стадии доклинических нарушений здоровья;

2. Исследование нарушений ВОФФ в ходе развития патологических процессов, составляющих патогенетическую основу заболеваний, для получения новых знаний и представлений о механизмах хроноадаптации;

Биологический ритм – это упорядоченное во времени и предсказуемое изменение биологических процессов. Диагностика рассогласования ритмов основывается на оценке степени напряжения регуляторных механизмов и их функционального резерва до возникновения гомеостатических нарушений, обусловленных поломом механизмов адаптации, включая их временные кодовые связи – хроноадаптацию. Этому полностью соответствуют на сегодня положения о том, что в реализации реакции здорового и больного организма участвуют одни и те же системы – нейрогормональная, иммунная, временная, ССС, дыхательная, пищеварительная, выделительная, а также структурные образования органного, тканевого, клеточного, субклеточного уровней с их биоритмами [3-5].

Исследование адекватности чувства времени, с одной стороны, позволяет судить о состоянии ЦНС, с другой, «чувство времени» является одним из критериев оценки качества адаптации организма. Адекватность оценки времени является необходимой предпосылкой успешной адаптации организма к разнообраз-

ным условиям внешней среды. «Чувство времени» поддерживается раздражителями извне с участием органов чувств, глубокого мышечного чувства, интероцепции различных отделов нервной системы [1,2,5]. Человек постоянно существует в своем собственном временном масштабе, зависящем от внутренних и внешних факторов, т.е. у каждого отдельного индивида имеется своя собственная единица времени, оцениваемая по *индивидуальной минуте* (ИМ) [1,6,7]. Длительность ИМ – один из критериев организации биологических ритмов. У здоровых людей величина ИМ является относительно стойким показателем, характеризующим эндогенную организацию времени и адаптивные способности организма. У лиц с высокими способностями к адаптации ИМ превышает минуту физического времени, у лиц с невысокими способностями к адаптации ИМ равна в среднем 47,0-46,0 с., у хорошо адаптирующих 62,5-69,7 с. По величине ИМ можно судить также о наступлении утомления. С учетом этого величина ИМ может быть исследована в течение дня, недели, месяца, года. Эти данные позволяют выявить циркадные, недельные, сезонные ритмы ИМ, функциональное состояние организма и его адаптивные возможности.

Цель исследования – сопоставить показатели индивидуального восприятия времени у здоровых детей и с хронической гастродуоденальной патологией.

Материалы и методы исследования. По информированному согласию родителей обследовано 70 подростков в возрасте 13 до 18 лет, страдающих хронической гастродуоденальной патологией, вызванной *H.pilory*. Контрольную группу составили здоровые подростки – 25 человек. Всем обследуемым провели общеклинические исследования: общий анализ крови, с подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ, общий анализ мочи, кала на я/глист и цисты лямблий. При изучении временной организации физиологических функций проведена хронодиагностика параметров физиологических функций (на обеих руках систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое давление, температуру тела в подмышечных впадинах ($t°$), ЧСС, тест ИМ через каждые 4 часа с перерывом на ночной сон в течение 3-х суток с последующей обработкой полученных результатов на ЭВМ по программе модифицированного «Косинор-анализа» по поиску ритмов с неизвестным периодом, выявленных при неравностоящих наблюдениях, оценивающей 5 параметров синусоидальных ритмов (мезор, амплитуда, акрофаза, период, достоверность); определение хронотипа, по анкете Эстберга, весоростовой показатель, для оценки физического развития детей с использованием таблиц стандартов центильного типа разработанных А.В. Мазуриным и И.М. Воронцовым (2001).

Результаты и их обсуждение. Анализируя данные, гастродуоденальная патология чаще встречается у юношей (48 человек – 68,5%), чем у девушек (22 человека – 31,5%). Согласно анкете Эстберга 33 человека (47,2%) представляли собой слабо выраженный утренний хронотип, 37 обследуемых (52,8%) – индифферентный. Результаты антропометрии показали, что 40 детей (57,1%) имели средний, 19 (27,2%) – выше среднего, а 11 (15,7%) – ниже среднего уровень физического развития. При исследовании состояния биоритмов физиологических функций у больных детей установлено нарушение временной организации физиологических систем в форме патологического десинхроноза: на фоне резкого увеличения доли недостоверных ритмов на 23% выявлено снижение числа достоверных циркадианных ритмов до 38%, повышение числа ультра – (28%) и инфрадианных частот (34%); асинфазность сопряженных ритмов сердечно-сосудистой системы и t^0, снижение мезора и амплитуды ритма температуры на фоне укорочения длительности ИМ на 15-17 сек. У здоровых детей доля циркадианных ритмов составила 72%, ультрадианные частоты (18%) с преобладанием над инфрадианными (10%) [4]. Разницы по полу и возрасту не наблюдалось. Сезонный анализ показал, что степень устойчивости ВОФФ различна в разные сезоны года. У здоровых детей в зимний сезон года складываются оптимальные соотношения в спектре периодов достоверных ритмов (табл. 1), когда доля достоверных ритмов максимальна (72,2%) и представлена, в основном, циркадианными частотами (69,2%) при минимальном количестве ультрадианных ритмов (13,5%) сравнительно с другими сезонами года и инфрадианных (17,3%). В этот же сезон года отмечается наименьшее количество недостоверных ритмов (27,8%).

В весенне-осенний сезоны наименее устойчива система ВОФФ: относительно снижается доля достоверных циркадианных ритмов (65,8-66%), а доля ультрадианных ритмов повышается (18,4-14%), что в сочетании с замет-

ным увеличением доли недостоверных ритмов в системе (36,7-40,5%) свидетельствует о снижении устойчивости ВОФФ. т.е. об относительном снижении емкости адаптивных механизмов в организме. Летний период занимает промежуточное положение в динамике этих процессов [6]. При определении теста «индивидуальная минута» была адекватная оценка времени. Разницы по полу и возрасту не наблюдалось.

Таблица 1

Распределение биологических ритмов у здоровых детей в различные сезоны года

Ритмы	Ультрад.	Циркад.	Инфрад.	Общее кол-во (%)	
Сезоны года	достов.	достов.	достов.	дост.	недост.
Зима *n*=84	13,5	69,2	17,3	72,2	27,8
Весна *n*=60	18,4	65,8	15,8	63,3	36,7
Лето *n*=84	13,3	68,3	18,4	71,4	28,6
Осень *n*=84	14	66	20	59,5	40,5

Примечание: *n* – количество синусоид ритмов физиологических функций

Таблица 2

Распределение биологических ритмов у больных детей в различные сезоны года

Ритмы	Ультрад.	Циркад.	Инфрад.	Общее кол-во (%)	
Сезоны года	достов.	достов.	достов.	дост.	недост.
Осень *n*=118	11,8	44,1	44,1	28,3	71,7
Лето *n*=296	12,3	67,3	20,4	25,9	74,1
Зима *n*=96	12	68	20	25,5	74,5
Весна *n*=147	8,3	55,6	36,1	22,9	77,1

Примечание: *n* – количество синусоид ритмов физиологических функций

Таблица 3

Динамика мезоров и амплитуд достоверных ритмов физиологических функций у здоровых детей (*M±m*)

Сезоны года	Мезоры					Амплитуда				
	СД	ДД	ЧСС	T^0	ИМ	СД	ДД	ЧСС	T^0	ИМ
Зима *n*=156	112±3,06	75,0±2,1	73,2±2,55	36,3±0,07	48,5±0,9	4,5±0,5	4,0±0,65	3,0±0,4	0,5±0,05	4,3±0.9
Весна *n*=132	109,5±1,9	70,8±1,52	75,65±3,6	36,8±0,15	55.4±2,7	9.3±0,7	7,6±0,6	10,05±1,6	0,25±0,05	8,7±2,1
Лето *n*=180	111,6±2,6	75,4±2,6	78,5±4,4	36,6±0,1	60.4±1,3	6,3±0,55	6,4±0,8	5,5±0,34	0,35±0,05	5,4±0,4
Осень *n*=144	105,2±3,66	70,5±2,65	75,5±5,05	36.5±0,09	60.3±2,5	7,7±0,9	6,1±1,4	7,55±0,6	0,3± 0,05	5,1±0,7

У больных детей доля достоверных ритмов снижена: циркадианные составляют 68%, ультрадианные – 12%, инфрадианные – 20%. Доля недостоверных ритмов составляет 74,5%. Случаи «ускорения» времени зарегистрированы больше у девочек (62%) с хронической патологией желудка. У юношей были зарегистрированы низкие цифры СД, ПД, ниже среднего весоростовой показатель, в анализе крови на нижней границе количество лимфоцитов и ускоренное СОЭ.

Исследование других параметров биоритмов сезонной динамики у детей (мезор и амплитуда) показало, что мезоры показателей в зимний сезон ср.АКД, ЧСС, ИМ несколько снижены. Амплитуда ритмов СД, ДД, ПД увеличены кроме амплитуды ИМ. Мезоры и амплитуды показателей ИМ в этот сезон года снижены (37,06±17,86 против 57,92±1,46; 2,75±1,57 против 5,71±0,9 соответственно). В весенний сезон отмечается минимальные значения мезоров ДД, ср.АД, ЧСС и самые высокие амплитуды СД, ДД, ЧСС. В этот сезон количество достоверных ритмов у больных отсутствует, что свидетельствует о значительном снижении адаптации. В летний период мезор СД снижен. Отмечается относительно высокие показатели мезора и амплитуды ИМ (52,57±5,49 против 59,86±2,02; 6,46±1,13 против 5,98±0,7 соответственно). Увеличение амплитуды большинства ритмов, мезора и амплитуды ИМ указывает на наличие поиска успешной адаптации в этот сезон года. В осенний сезон мезоры показателей ДД, ПД, снижены. Достоверено увеличена амплитуды ПД (7,67±0,81 против 4,82±0,14) и ЧСС (12,7±1,71 против 5,87±0,5). Амплитуда ДД снижена незначительна (5,8±0,88 против 5,43±0,24). Особенностью этого сезона является исчезновение ритма ИМ. Этот сезон года характеризуется высокой частотой заболеваемостью гастродуоденальной зоны. Анализ параметров ритмов основных физиологических функций у детей в возрасте 13-17 лет выявил достоверное уменьшение величины ИМ на 15 сек. (58,86±15,2 до 43,95±1,94). Исследование параметров биоритмов физиологических функций в сезонной динамики у здоровых детей (мезор и амплитуда) выявили «жесткие» ритмы СД, ДД, ЧСС в весенне-осенние сезоны года по признаку сни-

жения их амплитуды, что указывает на снижение емкости хроноадаптации сердечно-сосудистой системы в этот сезон года и подтверждается снижением амплитуды ИМ. Отличия достоверны, особенно при сравнении с зимним сезоном года, когда амплитуды большинства ритмов увеличены сравнительно с другими сезонами года (табл. 3).

Циркадианный ритм – основной суточный ритм, увязывающий множество жизненно-важных процессов, имеющих собственные рабочие биоритмы разной частоты во времени, в единую колебательную систему. Поэтому снижение доли ритмов с периодом 20-28 часов в системе временной организации организма в целом или его отдельных жизненно-важных систем – один из ключевых хронопатофизиологических механизмов развития доклинических нарушений здоровья – патологических десинхронозов. Увеличение амплитуд большинства ритмов в летний сезон года, напротив, указывает на активный поиск адаптации во времени – хроноадаптация.

Выводы. Тест «индивидуальная минута» может служить критерием оценки общего состояния здоровья человека, адаптации и дезадаптации в различных ситуациях.

CHARACTERISTIC OF THE GENERAL STATE OF THE BODY IN TERMS OF INDICATORS OF INDIVIDUAL PERCEPTION OF TIME

L.A. MERDENOVA[*,**], E.A. TAKOEVA[*,**,***], I.R. TAGAEVA[*,**], M.I. NARTIKOYEVA[*,**]

[*]IBMI VNTS RAS, Pushkinskaya Str. 47, Vladikavkaz, 362025, Russia
[**]FGBOU SOGMA of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia
[***]FGBOU SOGU named after KL Khetagurov, Vatutin Str. 44-46, Vladikavkaz, 362025, Russia

Abstract. At present, the information overload, emotional stress in the process of learning activity, lack of exercise, violation of diet and nutrition, living in an unfavorable environment, contribute to the development of mental stress, disadaptation and chronic pathological desynchronosis, which creates serious prerequisites for the development of disregulatory pathology, manifestation of hidden pathological processes. Rhythms are the most subtle marker of the state of the organism and serve to characterize its adaptive capabilities. It is proved that the state of health is associated with adequate daily biorhythms activity. The parameters of physiological functions (SAP r/l, DAP r/l, AAPr/l, PP r/l , t° r/l, heart rate every 4 hours with a break for night sleep for 3 days with the subsequent processing of the results on the computer. The perception of time was determined by the test "individual minute" of IM. In the study of the state of biorhythms of physiological functions in sick children, the temporal organization of physiological systems in the form of pathological desynchronosis was established: against a background of a sharp increase in the proportion of unreliable rhythms by 23% about a decrease in the number of reliable circadian rhythms up to 38%, and an increase in the number of ultra- (28%) and infradian frequencies (34%), asynphase of the linked rhythms of the cardiovascular system and t°, the decrease of mezor and amplitudes of the temperature rhythm against the shortening of the duration "individual minute" for 15-17 seconds. The duration of IM correlates with changes in somato-vegetative indices. The test "individual minute" can serve as a criterion for assessing the general state of human health, adaptation and disadaptation in various situations.

Key words: individual minute, desynchronosis, temporary organization of physiological function, biological rhythm.

Литература

1. Датиева Ф.С., Датиева Ф.С., Нартикоева М.А., Царукаев Б.А. Комплексное изучение структуры здоровья студентов СОГМА // Scientific discussion. 2017. No 8. P. 11–15.

2. Зинина С.В. Аффективные расстройства и периодические процессы в организме человека //

References

1. Datieva FS, Datieva FS, Nartikoeva MA, Carukaev BA. Kompleksnoe izuchenie struktury zdorov'ya studentov SOGMA [Comprehensive study of the structure of health of students of SOGMA]. Scientific discussion. 2017;8:11-5. Russian.

2. Zinina SV. Affektivnye rasstrojstva i periodicheskie processy v organizme cheloveka [Affective

Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова: научно-практический рецензируемый журнал. 2009. Т. 109, №10. С. 67–72.

disorders and periodic processes in the human body]. ZHurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova: nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal. 2009;109(10):67-72. Russian.

3. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107

3. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

4. Корягина Ю.В., Малко А.И., Бугаева Н.А., Колбасюк И.И. Характеристика временных свойств человека (физиологические аспекты) // Успехи современного естествознания. 2003. № 11. С. 59–60.

4. Koryagina YUV, Malko AI, Bugaeva NA, Kolbasyuk II. Harakteristika vremennyh svojstv cheloveka (fiziologicheskie aspekty) [The characteristic temporal features of the person (physiological aspects)]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2003;11:59-60. Russian.

5. Мерденова Л.А., Тагаева И.Р., Такоева Е.А. Особенности изучения биологических ритмов у детей. Материалы научно-практической конференции «Результаты фундаментальных и прикладных исследований в области естественных и технических наук». Белгород, 2017. С. 119–124.

5. Merdenova LA, Tagaeva IR, Takoeva EA. Osobennosti izucheniya biologicheskih ritmov u detej. Materialy nauchno-prakticheskoj konferencii «Rezul'taty fundamental'nyh i prikladnyh issledovanij v oblasti estestvennyh i tekhnicheskih nauk» [Features of the study of biological rhythms in children. Materials of the scientific-practical conference " results of fundamental and applied research in the field of natural and technical Sciences»]. Belgorod; 2017. Russian.

6. Перелыгина А.В., Петракова Т.В. Влияние особенностей восприятия индивидуальной минуты на функциональное состояние сердечнососудистой системы учащихся 8 класса гимназии №39 г. Орла // Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2015. Т. 25. С. 96–100.

6. Perelygina AV, Petrakova TV. Vliyanie osobennostej vospriyatiya individual'noj minuty na funkcional'noe sostoyanie serdechnososudistoj sistemy uchashchihsya 8 klassa gimnazii №39 g. Orla [Influence of features of perception of an individual minute on a functional state of cardiovascular system of pupils of the 8th class of a grammar school No. 39 of the eagle]. Nauchno-metodicheskij ehlektronnyj zhurnal «Koncept». 2015;25:96-100. Russian.

7. Хетагурова Л.Г. Стресс. Владикавказ: Проект – Пресс, 2010. 192 с.

7. Hetagurova LG. Stress [Stress]. Vladikavkaz: Proekt – Press; 2010. Russian.

Библиографическая ссылка:
Мерденова Л.А., Такоева Е.А., Тагаева И.Р., Нартикоева М.И. Характеристика общего состояния организма по показателям индивидуального восприятия времени // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 96–100. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16196

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 101–109
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 101–109

УДК: 616-07; 615.831.7 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16279

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИНИАТЮРНЫХ ИНФРАКРАСНЫХ КАМЕР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Л.Н. ХИЖНЯК, Е.П. ХИЖНЯК, Е.И. МАЕВСКИЙ

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
ул. Институтская, д. 3, Пущино, Московская обл., 142290, Россия

Аннотация. Работа посвящена оценке перспективных возможностей применения миниатюрных матричных инфракрасных камер нового поколения в медицинской диагностике. Приведены результаты детального анализа реальных технических параметров миниатюрных инфракрасных камер разных типов, по результатам которых даются рекомендации о возможности использования конкретных моделей в качестве приёмного устройства инфракрасных излучения в медицинских диагностических системах. Особое внимание уделено экспериментальной оценке диагностических возможностей миниатюрных инфракрасных камер по сравнению с дорогостоящими, профессиональными инфракрасными камерами, а также актуальности ранних методических рекомендаций. Показано, что температурная чувствительность и пространственная неравномерность миниатюрных инфракрасных камер не превышают 0,1^{o}C, что достаточно для медицинской диагностики. Однако без дополнительных доработок ни одна из камер не обеспечивает необходимой точности температурных измерений. Реальная ошибка измерения абсолютных значений температур может достигать 4-5°C в диапазоне от 20 до 40°C. Для использования этих камер в медицинских целях необходимо применять процедуру коррекции результатов температурных измерений для улучшения точности регистрации температур до 0,1^{o}C. Приводятся результаты пробных диагностических обследований, проведенных с использованием лабораторного макета диагностической инфракрасной системы и базового пакета программ первичной обработки инфракрасных данных.

Ключевые слова: диагностика, инфракрасная термография.

Температура является важнейшей характеристикой состояния здоровья человека. Медицинский термометр уже давно стал первичным инструментом медицинской диагностики. Однако существует целый ряд заболеваний, при которых интегральная температура тела человека остается нормальной, а меняется только локальная температура в области патологических процессов. Пространственное распределение температур на поверхности тела позволяет определить локализацию патологических процессов, которые могут быть связаны с различными формами нарушений кровотока, воспалительными процессами, спазмом, локальными нарушениями метаболизма и иннервации биологических тканей, развитием онкологических новообразований.

Инфракрасная (ИК) термография является наиболее совершенным методом дистанционной регистрации пространственного распределения температур. Этот метод диагностики абсолютно безопасен для человека, так как в его основе лежит принцип регистрации температурных распределений по собственному тепловому излучению объектов в ИК диапазоне длин волн. Поэтому он может без каких-либо ограничений использоваться в ходе профилактических обследований пациентов с целью раннего выявления патологических процессов. Инфракрасные камеры (тепловизоры) применяются в качестве диагностических инструментов в медицинской практике более 40 лет [1-3,5,8,9,12]. Накопленный в ходе клинической апробации опыт свидетельствует о перспективности использования современных матричных ИК систем для ранней диагностики воспалительных, сосудистых и онкологических заболеваний при профилактических обследованиях [10,11,14,15].

Важным фактором, сдерживающим широкое применение метода ИК термографии в медицинской диагностике, является очень высокая стоимость ИК камер. В последнее время появились портативные ИК камеры, стоимость которых сравнима со стоимостью сотовых телефонов. На их базе могут быть созданы портативные медицинские диагностические ИК системы для медицинских учреждений первичного звена (районных и сельских поликлиник) и

машин скорой помощи. В перспективе возможно создание персональных диагностических ИК систем для использования в домашних условиях [7,13], при этом для первичного обследования человеку не обязательно посещать поликлинику, зарегистрированные ИК термограммы могут быть переданы врачу по интернету для дальнейшего анализа.

Цель исследования – на основе анализа реальных технических характеристик современных миниатюрных ИК камер нового поколения определить возможности их применения в медицинской диагностике. Выяснить возможность использования таких ИК камер (без каких-либо дополнительных модификаций) для регистрации первичных ИК термограмм. Определить, какие необходимы аппаратные и программные доработки для создания полноценных диагностических ИК систем.

Для решения поставленных задач необходимо дать чёткое определение, что подразумевается под медицинской диагностической ИК системой? Если ставится задача просто увидеть, где на поверхности тела человека чуть теплее, а где – холоднее, то для её решения вполне достаточно миниатюрной ИК камеры в варианте «как есть». Необходимо отметить, что такой подход к термовизионной диагностике до недавнего времени был распространен не только у дилетантов, но и у многих профессионалов, в том числе – на западе. Именно по этой причине метод ИК термографии был дискредитирован, особенно, когда такой поход применялся при ранней диагностике рака молочной железы. И только в последние годы этот метод был реабилитирован, но уже при совершенно ином подходе к критериям диагностики.

Прежде всего, надо четко понимать, что ИК камера является всего лишь приёмником ИК излучения в медицинском диагностическом комплексе. Для более четкого понимания, уместно провести аналогию с ультразвуковым датчиком в достаточно сложном медицинском аппарате ультразвуковой диагностики, или приемником рентгеновского излучения в медицинском томографе.

Принципиальное отличие медицинской диагностической ИК системы заключается в том, что это не просто система визуализации ИК изображений (что позволяет сделать ИК камера, соединённая с монитором), а это измерительная система, оснащенная набором программных средств обработки ИК изображений. Дело в том, что недорогие ИК камеры, основанные на неохлаждаемых матрицах ИК фотоприемников (микроболометрах), разрабатывались для визуализации, в основном, для военного применения. Именно поэтому такие камеры до недавнего времени не применялись в медицинской диагностике, а применялись дорогие ИК камеры, обладающие измерительными возможностями.

При создании медицинской диагностической ИК системы с применением миниатюрных ИК камер необходимо адаптировать ИК камеру к требованиям медицинской диагностики. Прежде всего, необходимо обеспечить возможность измерения абсолютных значений температур в разных участках тела человека с достаточно высокой точностью, которую сами по себе миниатюрные ИК камеры обеспечить не могут, поскольку в них отсутствует система термостабилизации матрицы ИК фотоприемников, что порождает дрейф температурной чувствительности в 2-3°C и более. Решить данную задачу за счет какой-либо аппаратной модификации имеющихся в продаже ИК камер практически невозможно. Для необходимой точности измерений предстояло ответить на вопрос о возможности корректировки результатов ИК измерений программным путем. Сложность задачи осложняется необходимостью определения абсолютных значений температур при неизвестных значениях излучательной способности различных участков тела человека [1].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе был проведен цикл экспериментальных исследований по оценке реальных технических параметров современных миниатюрных матричных ИК камер, по результатам которых предстояло сделать вывод о возможности их использования в качестве приёмного устройства в медицинской диагностической системе.

Апробированы миниатюрные ИК камеры четырех типов:

1.ИК камера «*Flir ONE Pro*» (США) на диапазон 8-14 мкм с пространственным разрешением 160×120. Скорость регистрации 9 кадров в секунду. Температурный диапазон от -20 до +400 ^{o}C. Привлекательная особенность камеры заключается в возможности регистрации достаточно точно совмещенных видимого и инфракрасного изображений.

2.ИК камера «*Seek Thermal*» (США) на диапазон 7-13 мкм с пространственным разреше-

нием 206×156. Скорость регистрации 9 кадров в секунду. Температурный диапазон от -40 до +330 *°C*.

3.ИК камера «*Seek Thermal compact PRO*» (США) на диапазон 7-13 мкм с пространственным разрешением 320×240. Скорость регистрации 15 кадров в секунду. Температурный диапазон от -40 до +330 *°C*.

4.ИК камера «*Therm-App*» фирмы «*Opgal*» (Израиль) на диапазон 7-13 мкм с пространственным разрешением 384×288. Скорость регистрации 9 кадров в секунду. Температурный диапазон от 0 до +200*°C*.

Все ИК камеры оснащены микроболометрическими матрицами фотоприёмников на основе оксида ванадия и совместимы с планшетными компьютерами и смартфонами на базе операционной системы «*Android*» версии 4.3 и выше.

Учитывая, что ряд важных технических характеристик ИК камер фирмы изготовители не приводят, необходимо было экспериментально измерить реальную температурную чувствительность камеры (ограниченную величиной *NEdT*), равномерность регистрируемого температурного изображения и точность измерения абсолютных значений температур. Измерения проводились с использованием эталонного температурного образца типа «Черное тело», обеспечивающего температурную точность 0,1*°C* в диапазоне от 10 до 100 *°C*. ИК камеры тестировались в диапазоне температур, используемых при медицинской диагностике, от 20 до 40*°C*.

Измерения показали, что все протестированные ИК камеры обеспечивают чувствительность и равномерность регистрируемого температурного изображения не хуже 0,08*°C*, что вполне достаточно для первичной диагностики. Однако в ходе исследований выяснилось, что реальные величины *температурного эквивалента шума* (*NEdT*) и температурной неравномерности ИК изображения могут возрастать до 0,6*°C* в зависимости от типа используемого смартфона или планшетного компьютера.

Ни одна из камер не обеспечивает необходимой для медицинской диагностики точности измерения абсолютных значений температур. Реальная ошибка может достигать 4-5*°C* в диапазоне температур от 20 до 40*°C*, что диктует необходимость дополнительной калибровки каждой ИК камеры и коррекции результатов температурных измерений.

На рис.1 приведены скорректированные термограммы образца типа «Черное тело», зарегистрированные с разных расстояний ИК камерой типа «*Seek Thermal*».

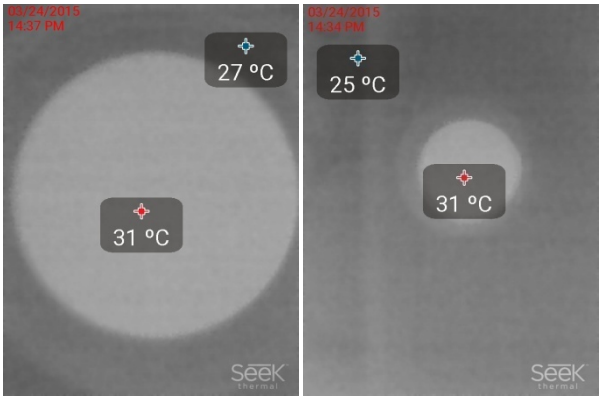


Рис. 1. Термограммы образца типа «Черное тело», зарегистрированные в режиме автоматического измерения минимального и максимального значения температур в кадре. Температура в центре образца типа «Черное тело» 31*°C*, температура в помещении 25*°C*. Измеренная камерой значение температуры 27*°C* (левая термограмма) соответствует температуре ободка образца типа «Черное тело»

Измерения показали, что все протестированные ИК камеры после калибровки и коррекции ИК изображений с учетом излучательной способности обеспечивают возможность измерения абсолютных значений температур с точностью 0,1-0,2*°C*, что достаточно для первичной диагностики.

ИК камеры типа «*Flir ONE Pro*» и «*Seek Thermal*» имеют два недостатка: недостаточное пространственное разрешение и отсутствие возможности фокусировки.

ИК камера типа «*Seek Thermal compact PRO*» обеспечивает возможность фокусировки при достаточном пространственном разрешении матрицы фотоприемников.

Камера типа «*Therm-App*» фирмы «*Opgal*» является абсолютным лидером по реальным техническим параметрам среди всех протестированных ИК камер и, безусловно, является кандидатом №1 для создания медицинских диагностических систем.

На втором этапе, несмотря на отмеченные недостатки, были проведены исследования по оценке реальных диагностических возможностей миниатюрных ИК камер при их использовании в реальных обследованиях.

Для оценки реальных диагностических возможностей были проведены сравнительные исследования с синхронным использованием двух ИК камер: одной из перечисленных выше миниатюрных ИК камер и профессиональной

ИК камеры на спектральный диапазон 8-12 мкм типа «*Jade UC*», Франция, с матрицей микроболометров размером 384×272 элемента. Камера обеспечивает температурное разрешение 0,06-0,07°*C* в режиме прямой регистрации при скорости 50 кадров в секунду. ИК камера типа «*Jade UC*» на протяжении ряда лет успешно используется в медицинской диагностике. Для обработки данных использовалась система обработки ИК изображений типа «*ALTAIR*».

Обследовались пациенты в норме, и страдающие воспалительными заболеваниями и варикозным расширением вен.

На рис. 2 приведены сравнительные термограммы различных участков тела здорового пациента, зарегистрированные с помощью миниатюрной ИК камеры типа «*Seek Thermal*» и профессиональной камеры типа «*Jade UC*».

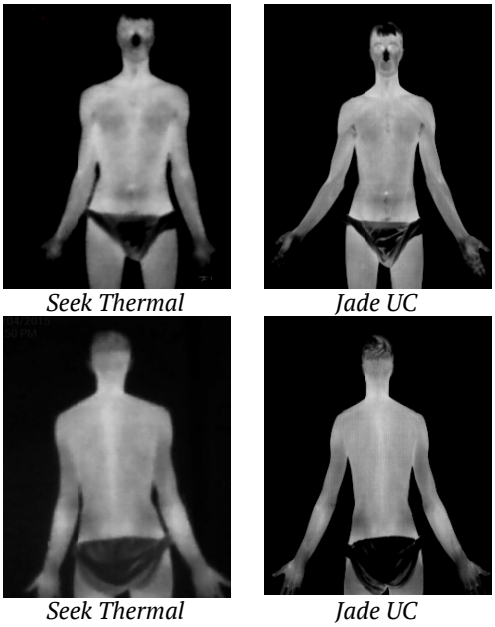


Рис. 2. Сравнительные термограммы верхней части тела здорового пациента

ИК термограммы, приведенные на рис. 2, демонстрируют достаточно хорошее качественное соответствие температурных изображений, зарегистрированных с помощью тестируемой камеры типа «*Seek Thermal*» и профессиональной камеры типа «*Jade UC*». Однако пространственные размеры областей перегрева, зарегистрированные камерой типа «*Seek Thermal*» отличаются от результатов, зарегистрированных камерой типа «*Jade UC*». Например, горячий участок в области позвоночника, зарегистрированные камерой типа «*Seek Thermal*», «размыт» по сравнению с термограммой, зарегистрированный камерой типа «*Jade UC*». То же самое относится к термограммам передней части тела.

На рис. 3 приведены сравнительные термограммы пациентки, страдающей варикозным расширением вен в бедренной области левой ноги, и пациента, страдающего варикозным расширением вен в области голени левой ноги.

Меньшее пространственное разрешение камеры типа «*Seek Thermal*» по сравнению с камерой типа «*Jade UC*» не позволяет выявлять мелкие детали, соответствующие структуре патологических сосудов в области голени правой ноги, однако – достаточно для выявления крупных, глубоко расположенных пораженных сосудов в бедренной области. Необходимо отметить, что патологические сосуды такого типа очень трудно обнаружить при визуальном обследовании пациентов. В начальной фазе заболевания такого типа развиваются без каких-либо проявлений. Именно поэтому такие патологии важно обнаружить в процессе скрининга с использованием ИК термографии на самой ранней стадии развития болезни, когда может применяться терапевтическое лечение, и не доводить развитие заболевания до состояния, требующего хирургического лечения.

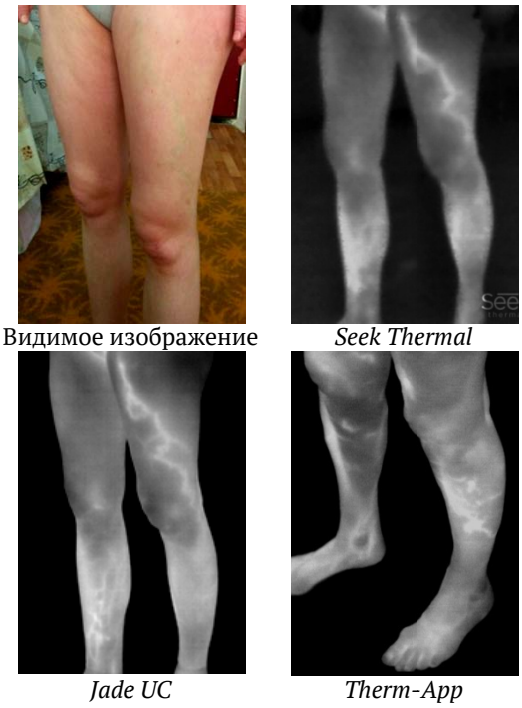


Рис. 3. Видимое изображение и сравнительные термограммы пациентки, страдающей варикозным расширением вен в бедренной области левой ноги и голени правой ноги. Справа – термограмма пациента, страдающего варикозным расширением вен в области голени левой ноги, зарегистрированная ИК камерой типа «*Therm-App*»

Термограмма, зарегистрированная камерой типа «*Therm-App*», позволяет выявлять все детали пораженных сосудов, и не уступает по разрешению ИК камере типа «*Jade UC*».

Ранняя диагностика воспалительных заболеваний относится к наиболее важным направлениям ИК термографии. Особый интерес – оперативное выявление больных с респираторными заболеваниями в аэропортах и местах большого скопления людей.

На рис. 4 приведены сравнительные термограммы лиц пациентов в норме, зарегистрированные ИК камерами четырёх типов.

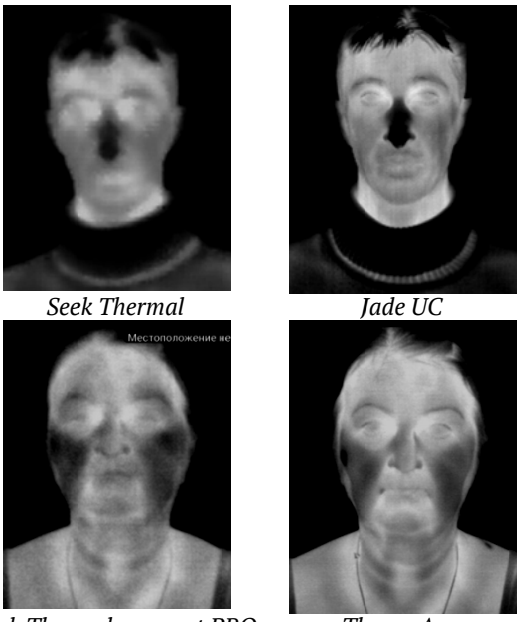


Рис. 4. Сравнительные термограммы лиц пациентов в норме, демонстрирующие реальное пространственное разрешение ИК камер. Тип используемой камеры указан под рисунком

ИК камера типа «*Seek Thermal compact PRO*» обеспечивает значительно лучшую детализацию ИК изображений по сравнению с ИК камерой типа «*Seek Thermal*» за счет более высокого пространственного разрешения, возможности фокусировки, и двукратно большей скорости регистрации ИК данных. Камера «*Therm-App*» не уступает «*Jade UC*».

На рис. 5 приведены термограммы лица пациента на разных стадиях развития воспалительного заболевания (в период эпидемии гриппа).

На рис. 6 приведён пример обработки термограмм, демонстрирующий возможность применения ИК камеры типа «*Therm-App*» для оперативного выявления больных, страдающих воспалительными заболеваниями.

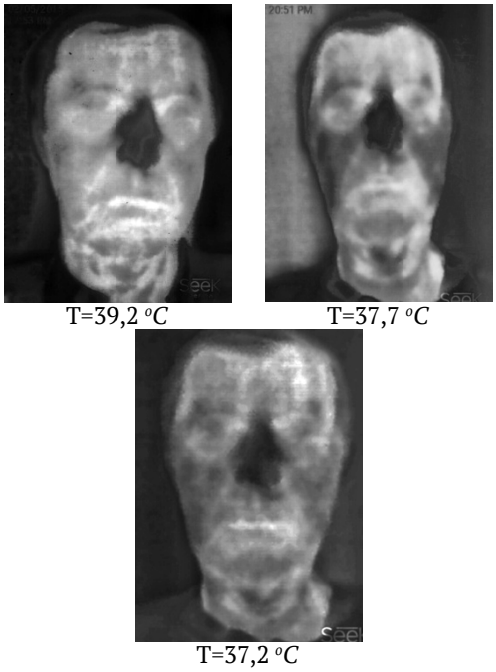


Рис. 5. Термограммы лица на разных стадиях развития воспалительного заболевания, зарегистрированные камерой типа «*Seek Thermal*» в режиме максимального контраста.
Внизу под каждым кадром указана температура тела пациента

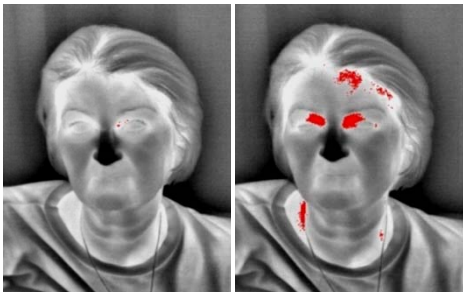
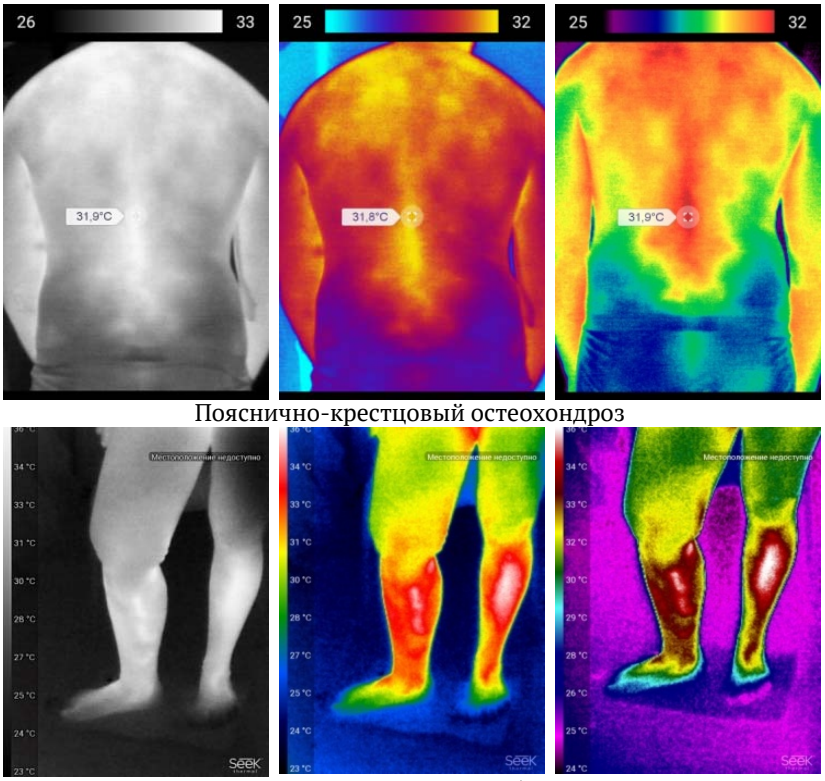


Рис. 6. Выделение областей, температура в которых превышает заданное значение.
Слева – 0,99 T(*max*), справа – 0, 97 T(*max*). Приведены термограммы здорового человека

Известно, что в норме максимальное значение температуры в области лица человека находится во внутренних уголках глаз (рис. 6) и с достаточно высокой точностью соответствует температуре человека, измеренной стандартным ушным термометром [3]. Превышение данного значения температуры в других участках лица на 0,5°*C* и более свидетельствует о наличие локальных патологических, чаще всего – воспалительных процессов, что наглядно демонстрирует рис. 5. Для использования данного критерия в диагностике необходимо выполнение двух условий: возможность измерения с

достаточно высокой точностью абсолютного значения температуры в уголках глаз и возможность вычисления разницы температур между отдельными участками тела. Для таких измерений ИК камера должна быть не только откалиброванной, но и обладать достаточно высоким пространственным разрешением. Термограммы, приведенные на рис. 4 демонстрируют, что пространственное разрешение ИК камеры типа «*Seek Thermal*» недостаточно для измерения абсолютного значения температуры в уголках глаз, но достаточно для выявления локальных областей перегрева, обусловленных наличием воспалительных процессов (рис. 5).



Пояснично-крестцовый остеохондроз

Варикозное расширение вен в области голени правой ноги

Рис. 7. Термограммы зарегистрированы миниатюрными ИК камерами

Выводы:

1. Температурная чувствительность и пространственная неравномерность у всех ИК камер не превышают 0,1 ^{o}C, что достаточно для медицинской диагностики.

2. ИК камеры типа «*Flir ONE Pro*» и «*Seek Thermal*» имеют два существенных недостатка: недостаточное пространственное разрешение и отсутствие возможности фокусировки. Использование этих камер в медицинской диагностике весьма проблематично.

3. Без дополнительных доработок ни одна из камер не обеспечивает необходимой точности температурных измерений. Реальная ошибка измерения абсолютных значений температур может достигать 4-5°C в диапазоне от 20 до 40°C. Для использования этих камер в медицинских целях необходимо применять процедуру коррекции результатов температурных измерений для улучшения точности регистрации температур до 0,1^{o}C.

4. Установлено, что при использовании стандартного математического обеспечения все ИК камеры автоматически меняют температурный диапазон в зависимости от разницы между максимальным и минимальным значениями температуры в кадре. С одной стороны это очень удобно, так как у оператора отпадает необходимость постоянно заботиться о возможном выходе из диапазона измерений. В тоже время затрудняет возможность анализа и сравнения термограмм. Ручная установка температурного диапазона позволяет улучшить температурную детализацию ИК изображений. Необходимо дополнительное программное обеспечение, дающее возможность врачу устанавливать заранее заданный динамический диапазон температурных измерений.

5. Для превращения миниатюрной ИК камеры в полноценную медицинскую диагностическую систему, необходим аппаратно-программный интерфейс, позволяющий проводить температурные измерения в любой из точек ИК изображения. Кроме того, необходим комплекс программных средств, позволяющий рассчитывать гистограммы температурных распределений по произвольно заданным областям тела человека, проводить нелинейную фильтрацию ИК изображений с учётом анатомических особенностей определенных участков тела, глубины патологических процессов, особенностей теплопроводности, влажности кожи [4,6]. ИК камеры типа «*Seek Thermal compact PRO*» и «*Therm-App*» являются наиболее перспективными для применения в медицинской диагностике.

6. ИК камеры типа «*Seek Thermal compact PRO*» и «*Therm-App*» являются наиболее перспективными для применения в медицинской диагностике. На рис. 7 приведены ИК термограммы пациентов, зарегистрированные ИК камерами указанных типов.

THE POSSIBILITIES OF USING MINIATURE INFRARED CAMERAS A NEW GENERATION FOR MEDICAL DIAGNOSTICS

L.N. KHIZHNYAK, E.P. KHIZHNYAK, E.I. MAEVSKY

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS,
3, Institutskaya Str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

Abstract. The article is devoted to assessing the promising possibilities of using a new generation of miniature matrix infrared (IR) cameras in medical diagnostics. The results of a detailed analysis of the real technical parameters of miniature IR cameras of various types are given. Particular attention is paid to the experimental evaluation of the diagnostic capabilities of miniature IR cameras in comparison with professional IR cameras, as well as the relevance of early methodological recommendations. It is shown that the temperature sensitivity and spatial non-uniformity of miniature IR cameras do not exceed 0.1 ° C, which is sufficient for medical diagnostics. However, without additional modifications, none of the chambers provide the necessary accuracy of temperature measurements. The real error in the measurement of absolute temperatures can reach 4-5 ° C in the range from 20 to 40 ° C. To use these cameras for medical purposes, it is necessary to apply the procedure for correcting the results of temperature measurements to improve the accuracy of recording temperatures to 0.1 ° C. The results of trial diagnostic examinations carried out using a laboratory prototype of the diagnostic IR system and the basic package of primary data processing are presented.

Key words: diagnostics, infrared thermography.

Литература

1. Вайнер Б.Г. Медицинское тепловидение высокого разрешения: новые возможности // Врач. 1999. № 2. С. 25–27.

2. Зилов В.Г., Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Яшин А.А., Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Купеев В.Г., Кидалов В.Н., Борисова О.Н., Наумова Э.М., Горячева А.А., Митрофанов И.В., Хижняк Л.Н., Валентинов Б.Г., Самсонова Г.О., Вольф В.В., Грачев Р.В., Хижняк Е.П. Теория и практика восстановительной медицины. Т. VII. Специальные разделы восстановительной медицины: Монография / Под ред. А.А. Хадарцева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА» – Москва, 2007. 224 с.

3. Иваницкий Г.Р. Современное матричное тепловидение в биомедицине // Успехи физических наук. 2006. №176. С. 1293–1320.

4. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Пашовкин Т.Н., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Цыганов М.А. Особенности теплового проявления подкожных источников нагрева на поверхности тела человека. // ДАН. 2008. Т. 420, № 4. С. 551–555.

References

1. Vajner BG. Medicinskoe teplovidenie vysokogo razresheniya: novye vozmozhnosti [Medical high-resolution thermal imaging: new opportunities]. Vrach. 1999;2:25-7. Russian.

2. Zilov VG, Fudin NA, KHadarcev AA, YAshin AA, Venevceva YUL, Mel'nikov AKH, Kupeev VG, Kidalov VN, Borisova ON, Naumova EHM, Goryacheva AA, Mitrofanov IV, KHizhnyak LN, Valentinov BG, Samsonova GO, Vol'f VV, Grachev RV, KHizhnyak EP. Teoriya i praktika vosstanovitel'noj mediciny. T. VII. Special'nye razdely vosstanovitel'noj mediciny: Monografiya. Pod redakciej AA KHadarceva [Theory and practice of restorative medicine. Vol. VII. Special topics in rehabilitation medicine]. Edited by AA Hadartsev]. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moscow; 2007. Russian.

3. Ivanickij GR. Sovremennoe matrichnoe teplovidenie v biomedicine [Modern matrix thermal imaging in Biomedicine]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2006;176:1293-320. Russian.

4. Ivanickij GR, Deev AA, Pashovkin TN, KHizhnyak EP, KHizhnyak LN, Cyganov MA. Osobennosti teplovogo proyavleniya podkozhnykh istochnikov nagreva na poverkhnosti tela cheloveka [Features of thermal manifestation of subcutaneous sources of

heating on the surface of the human body]. DAN. 2008;420(4):551-5. Russian.

5. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Анализ теплового рельефа на теле человека // Технологии живых систем. 2007. Т. 4, №5-6. С. 43–50.

5. Ivanickij GR, Deev AA, KHizhnyak EP, KHizhnyak LN. Analiz teplovogo rel'efa na tele cheloveka [Analysis of thermal relief on the human body]. Tekhnologii zhivykh sistem. 2007;4(5-6):43-50. Russian.

6. Иваницкий Г.Р., Маевский Е.И., Смуров С.В., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н. Повышение диагностической информативности инфракрасных изображений с использованием методов нелинейного контрастирования // Известия института инженерной физики. 2016. №4 (42). С. 83–89.

6. Ivanickij GR, Maevskij EI, Smurov SV, KHizhnyak EP, KHizhnyak LN. Povyshenie diagnosticheskoj informativnosti infrakrasnykh izobrazhenij s ispol'zovaniem metodov nelinejnogo kontrastirovaniya [Improving the diagnostic information content of infrared images using methods of nonlinear contrast enhancement]. Izvestiya instituta inzhenernoj fiziki. 2016;4(42):83-9. Russian.

7. Маевский Е.И., Смуров С.В., Хижняк Л.Н., Хижняк Е.П. Настоящее и будущее инфракрасной термографии // Известия института инженерной физики. 2015. №1. С. 2–12.

7. Maevskij EI, Smurov SV, KHizhnyak LN, KHizhnyak EP. Nastoyashchee i budushchee infrakrasnoj termografii [Present and future of infrared thermography]. Izvestiya instituta inzhenernoj fiziki. 2015;1:2-12. Russian.

8. Применение тепловидения в многопрофильных больницах и поликлиниках. Методические рекомендации. // Под ред. д.т.н.. проф. М.М. Мирошникова. Л., 1982. 84 с.

8. Primenenie teplovideniya v mnogoprofil'nykh bol'nicakh i poliklinikakh. Metodicheskie rekomendacii. Pod redakciej doktora tekhnicheskikh nauk, professora MM. Miroshnikova [The use of thermal imaging in multidisciplinary hospitals and clinics. Methodical recommendation. Edited by doctor of technical Sciences, Professor MM Miroshnikova]. L.; 1982. Russian.

9. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г., Морозов В.Н., Тутаева Е.С. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при сочетанной патологии внутренних органов и систем: Монография / Под ред. А.А.Хадарцева. Тула: Тульский полиграфист, 2003. 172 с.

9. KHadarcev AA, Kupeev VG, Zilov VG, Morozov VN, Tutaeva ES. Diagnosticheskie i lechebnovosstanovitel'nye tekhnologii pri sochetannoj patologii vnutrennikh organov i sistem: Monografiya. Pod redakciej AA KHadarceva [Diagnostic and therapeutic and restorative technologies in combined pathology of internal organs and systems: Monograph. Edited by AA KHadartsev]. Tula: Tul'skij poligrafist; 2003. Russian.

10. Хижняк Л.Н., Борисова О.А., Хижняк Е.П., Иваницкий Г.Р., Хадарцев А.А. Современные системы динамической инфракрасной термографии в диагностике ревматоидного артрита // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №4. С. 137–143. DOI: 10.12737/article_5a38fac7a96e82.88318282.

10. KHizhnyak LN, Borisova OA, KHizhnyak EP, Ivanickij GR, KHadarcev AA. Sovremennye sistemy dinamicheskoj infrakrasnoj termografii v diagnostike revmatoidnogo artrita [Modern systems of dynamic infrared thermography in the diagnosis of rheumatoid arthritis]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2017;4:137-43.
DOI: 10.12737/article_5a38fac7a96e82.88318282. Russian.

11. Хижняк Л.Н., Хижняк Е.П., Иваницкий Г.Р. Диагностические возможности матричной инфракрасной термографии. Проблемы и перспективы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 4. С. 170–176.

11. KHizhnyak LN, KHizhnyak EP, Ivanickij GR. Diagnosticheskie vozmozhnosti matrichnoj infrakrasnoj termografii. Problemy i perspektivy [The diagnostic capabilities of dot-matrix infrared thermography. Challenges and prospects]. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2012;4:170-6. Russian.

12. Anbar M. Quantitative Dynamic Telethermographv in Medical Diagnosis. CRC Press: Boca Raton, 1994. P. 1–180.

13. Brian M. Sanchez, Mark Lesch, David Brammer, Susan E. Bove, Melissa Thiel, Kenneth S. Kilgore. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2008. № 57. P. 169–175.

14. Ring E.F.J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine // Physiological Measurement (IOP Publishing). 2012. № 33. P. 33–R46.

15. Tay M.R., Low Y.L., Zhao X., Cook A.R., Lee V.J. Comparison of Infrared Thermal Detection Systems for mass fever screening in a tropical healthcare setting // Public Health. 2015. № 129. P. 1471–1478.

12. Anbar M. Quantitative Dynamic Telethermographv in Medical Diagnosis. CRC Press: Boca Raton; 1994.

13. Brian M. Sanchez, Mark Lesch, David Brammer, Susan E. Bove, Melissa Thiel, Kenneth S. Kilgore. Use of a portable thermal imaging unit as a rapid, quantitative method of evaluating inflammation and experimental arthritis. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2008;57:169-75.

14. Ring EFJ, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. Physiological Measurement (IOP Publishing). 2012;33:33R46.

15. Tay MR, Low YL, Zhao X, Cook AR, Lee VJ. Comparison of Infrared Thermal Detection Systems for mass fever screening in a tropical healthcare setting. Public Health. 2015;129:1471-8.

Библиографическая ссылка:
Хижняк Л.Н., Хижняк Е.П., Маевский Е.И. Возможность применения миниатюрных инфракрасных камер нового поколения в медицинской диагностике // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 101–109. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16279.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 110–115
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 110–115

УДК: 616.711 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16280

МЕХАНИЗМЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОПУНКТУРЫ (обзор литературы)

Л.Г. АГАСАРОВ[*], О.С. ДАВЬЯН[**], Д.А. ЕДЕЛЕВ[**]

[*]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Новый Арбат ул., д. 32, Москва, 121099, Россия*
[**]*Медицинский центр «РУСМЕДДОК», Кутузовский просп., д. 34/14, Москва, 121170, Россия*

Аннотация. Статья посвящена терапевтическим характеристикам фармакопунктуры (иначе, биопунктуры) – способа, базирующегося на введении медикаментов в область точек рефлексотерапии. Представленный материал является результатом собственных исследований, построенных на использовании «модели» вертеброгенной патологии.

В серии работ, детализирующих эффекты фармакопунктуры гомеопатическими препаратами при пояснично-крестцовых дорсопатиях, уточнены механизмы действия, подтверждены результативность и безопасность данной технологии. В рамках выполнения одного из исследований усилена научная доказательность метода за счет применения развернутого плацебо контроля.

В других работах, посвященных фармакопунктуре «классическим» средством Алфлутоп, отражено преимущество метода над иными вариантами использования искомого средства. Причем в случае сочетания фармакопунктуры Алфлутопом с аппаратным воздействием отмечено сложение терапевтических возможностей этих подходов.

Также впервые установлено, что выполнение при дорсопатиях локальной озонотерапии по правилам биопунктуры обеспечивает достижение быстрого и устойчивого терапевтического результата.

Ключевые слова: рефлексотерапия, фармакопунктура, локальная озонотерапия, дорсопатии, комплексные гомеопатические средства, аппаратное лечебное воздействие.

Введение. Фармакопунктура представляет собой метод, базирующийся на инъекции различных агентов, преимущественно медикаментов, в область точек рефлексотерапии с целью достижения лечебного эффекта при различных нозологических формах [1-3,6,10]. Техника его выполнения разнится, что обуславливает разнообразие существующих определений:

– *мезотерапия* – множественные инъекции препарата в зоне заинтересованного метамера;

– *гомеосиниатрия* – использование с лечебной целью исключительно гомеопатических средств;

– *биопунктура* – применение не только гомеопатических, но и фито медикаментов;

– и, наконец, *фармакопунктура* – в узком понимании ответвление клинической фармакологии.

В Европе метод получил распространение в пятидесятые годы прошлого столетия, в нашей стране – спустя полвека. В порядке хронологии, в 2002 году мы одними из первых систематизировали известные на тот момент данные [3], а годом позже наши коллеги представили «Практикум по антигомотоксической фармакопунктуре» [19].

Показания к применению фармакопунктуры соответствуют общим для рефлексотерапии, охватывая практически весь перечень МКБ №10. Необходимо указать на противопоказания к рефлексотерапии и, соответственно, фармакопунктуре, основными из которых являются новообразования и органная декомпенсация [5,14].

Технически манипуляция заключаются в подкожном или внутрикожном введении лекарственного вещества в область точки, исходя из объема 0,2-0,3 мл на локус. Выполнение ее предполагает соблюдение ряда правил:

– воздействие проводят по стандартной для рефлексотерапии схеме, путем стимуляции вводимым веществом сочетания местных, сегментарных и общих точек;

– лечение выполняют инъекциями как одного препарата, так и «коктейля» из двух и более лекарственных компонентов;

– в случае отсутствия должного эффекта от нескольких инъекций рекомендуется замена назначенного медикамента;

– количество процедур и дозировка выбранного препарата соответствует стандартным рекомендациям к его применению.

В качестве примера – курс фармакопунктуры гомеопатическим средством Траумель *С* (Хеель, Германия) состоит из 10 инъекций, выполняемых через день, а в ходе одной процедуры суммарно в точки вводят около 2,2 мл препарата, что равно объему одной ампулы.

В лечебных механизмах данной технологии выделяют несколько звеньев. С одной стороны, изменение объемных характеристик тканей в ответ на инъекцию жидкости обеспечивает пролонгированную стимуляцию точки. С другой, учитывают значение формируемых множественных депо препарата [15]. И, наконец, гипотетически предполагается включение сложных механизмов взаимодействия точки и препарата, по принципу «ключ к замку» [11]. Однако эта связь прослеживается только клинически, но не на уровне тонких исследований.

Следовательно, один из вопросов – тропности препарата к точкам рефлексотерапии, до сих пор остается открытым. В качестве констатации, при туннельных синдромах рук сопоставимость результатов в ответ на фармакопунктуру классическим препаратом Актовегин или индифферентным физиологическим раствором указывало на превалирование рефлекторного влияния над медикаментозным [20].

Напротив, в случае подобного использования гомеопатических средств нами установлено потенцирование обоих звеньев, с достижением качественно новых эффектов [4]. При этом основной исследовательской «моделью» послужили пояснично-крестцовые дорсопатии, а большинство работ, с учетом устоявшихся тенденций, было проведено с использованием гомеопатических препаратов фирмы Хеель, Германия.

В ходе первой из них уточнены механизмы действия и подтверждена результативность фармакопунктуры препаратом Дискус композитум [15,16]. Выбор этого медикамента обусловлен составом, включающим суис-органные вертебральные компоненты, что позволяет расценивать проводимое лечение как патогенетически значимое.

Находящиеся под наблюдением пациенты с проявлениями дорсопатии были разделены на две группы. В 1-ой, наряду со стандартными мероприятиями, препарат вводили внутримышечно, во 2-ой – в точки рефлексотерапии, т.е. путем фармакопунктуры. Выполненный по завершению терапии анализ подтвердил достоверное преимущество фармакопунктуры в части динамики ряда показателей. К примеру, ориентируясь на сроки достижения стабильного эффекта, данный метод оказался в 1,5 раза результативнее сравниваемого.

Эта разница выражалась в увеличении мышечной силы, уменьшении асимметрии сухожильных рефлексов (вплоть до не совсем понятного их восстановления в части наблюдений), а также сужении зон гипестезии [17.18]. Наблюдаемые сдвиги были верифицированы электрофизиологически, проявляясь улучшением характеристик соматосенсорных вызванных потенциалов именно в группе фармакопунктуры.

Сходные результаты были получены в исследовании, посвященном коррекции проявлений пояснично-крестцовой дорсопатии, протекающей с ведущим сосудистым компонентом [8,21]. Работа по дизайну совпадала с предыдущей, однако в качестве агента было использовано средство Плацента композитум, отличающееся, помимо других эффектов, и сосудистым влиянием.

Здесь, как и в случае с Дискус композитум, на уровне достоверности отмечено преимущество фармакопунктуры. Наблюдаемые при этом положительные клинические сдвиги были подтверждены данными специального сосудистого исследования. В целом, обе работы раскрывают благотворное и системное влияние изучаемого метода.

В еще одном исследовании был использован гомеопатический препарат Цель Т, но уже с целью расширения доказательной базы фармакопунктуры путем плацебо-контролируемого исследования [12]. Пациенты с дорсопатией на пояснично-крестцовом уровне были разделены на четыре группы, в которых наряду со стандартной терапией применяли отдельные техники введения препарата или физиологического раствора.

При этом в двух первых группах выполняли внутримышечные инъекции: в 1-ой – медикамента, во 2-ой – физиологического раствора в качестве плацебо. В двух других группах указанные вещества вводили в точки рефлексотерапии, причем инъекции физиологического раствора расценивали как усложненный вариант плацебо.

В случае фармакопунктуры Цель Т установлено потенцирование рефлекторного и медика-

ментозного влияний, подтверждая эффективность, безопасность и терапевтическую надежность технологии. Напротив, при подобном использовании физиологического раствора отмечена неустойчивость достигнутых положительных результатов. Также продемонстрировано отставленное действие стандартного (внутримышечного) введения препарата, проявляющееся в виде урежения рецидивов заболевания.

Эти сведения важны, так как исследование, основанное на включении двух вариантов плацебо, расширяет доказательную базу применения фармакопунктуры, а в целом – рефлексотерапии.

На следующем этапе, учитывая единичные сведения об эффективности фармакопунктуры «классическими» медикаментами, была выполнено исследование с применением хондропротектора Алфлутоп (Биотехнос, Румыния) [19]. Пациенты с пояснично-крестцовой дорсопатией были распределены на три группы. Помимо стандартной терапии, в двух группах препарат вводили внутримышечно: в 1-ой самостоятельно, во 2-ой – на фоне классического иглоукалывания. В 3-ей, основной группе выполняли фармакопунктуру этим средством.

В результате было подтверждено терапевтическое превосходство фармакопунктуры над другими схемами применения препарата. Также было показано, что применение данного подхода, за счет рефлекторной составляющей, обеспечивает достижение качественно новых эффектов, в том числе, сосудистого, нехарактерного для самого медикамента [7].

С другой стороны, полученные результаты сопоставимо уступали эффектам, наблюдаемым при аналогичном использовании гомеопатических средств. В развитие этих сведений было выполнена работа по дополнению метода аппаратным воздействием, в частности, биорезонансной терапией [13]. Пациенты с дорсопатией были распределены на четыре группы. Во всех них проводили стандартное лечение, причем в группе контроля оно являлось основным. Кроме того, в 1-ой группе применяли биорезонансную терапию, во 2-ой – фармакопунктуру препаратом Алфлутоп. В 3-ей группе использовали комплекс, состоящий из биорезонансной терапии и фармакопунктуры этим средством.

В ходе анализа подтверждено преимущество предложенного лечебного комплекса в виде достоверных положительных сдвигов показателей физического и психического состояния пациентов.

В свете полученных данных наше внимание было обращение к такому методу, как локальная озонотерапия, близкой по своей сути к фармакопунктуре. В этой связи необходимо отметить и сходство в лечебных механизмах, как результат сложения собственно рефлекторного и специфического влияния, в данном случае – озона. Исходя из этого, нами выдвинуто предположение о высокой результативности нового подхода к озонотерапии, базирующегося строго на биопунктурных правилах. Под наблюдением находилось пациенты, получавшие лечение в амбулаторных условиях по поводу затянувшегося обострения дорсопатии на пояснично-крестцовом уровне с ведущим сосудистым компонентом. Было выделено 3 группы больных, базовой для которых являлась медикаментозно-ортопедическая терапия. Помимо этого, в двух первых группах использовали подкожные инъекции озонокислородной смеси. В 1-ой группе их проводили стандартно, вводя газ в паравертебральные и в алгические зоны, тогда как во 2-ой – по правилам биопунктуры, стимулируя, помимо указанных, «сосудистые» точки голеней и стоп. В группе контроля воздействие было представлено базовым комплексом [9].

В результате, на уровне достоверности, установлено терапевтическое преимущество обеих схем озонотерапии над базовым комплексом. Однако в них отмечены различия в скорости наступления эффекта и редукции вазо-рефлекторных нарушений, с преимуществом биопунктурной схемы. Сдвиги клинических характеристик соответствовали изменениям объективных параметров.

Таким образом, впервые отмечено, что в случае выполнения озонотерапии по правилам биопунктуры наблюдается достижение быстрого и устойчивого терапевтического результата.

В целом, доказана эффективность, безопасность и терапевтическая надежность фармакопунктуры, выполняемой различными активными агентами. При этом в случае использования гомеопатических средств не исключено взаимодействие точки и самого медикамента.

MECHANISMS, EFFICIENCY AND SECURITY OF PHARMACOPUNCTURE

L.G. AGASAROV[*], O.S. DAVYAN[**], D.A. EDELEV [**]

[*] *National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of health of Russia, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia*
[**] *Medical centre "ROSMADEC", Kutuzovsky Ave., 34/14, Moscow, 121170, Russia*

Abstract. The article is devoted to the therapeutic characteristics of pharmacopuncture (otherwise, biopuncture) as a method based on the introduction of medications in the area of reflexotherapy points. The presented material is a result of many years of own research, built on the use of a "model" of vertebrogenic pathology.

In a series of works detailing the effects of pharmacopuncture with homeopathic preparations for dorsopathy at the lumbosacral level, the mechanisms of action have been clarified. The effectiveness and safety of this technology have been confirmed. As part of the implementation of these studies, the scientific evidence of the method was strengthened through the use of deployed placebo control.

In other works devoted to pharmacopuncture by the "classical" means Alflutop, the advantage of the method over other variants of using the sought-for remedy is reflected. The work is carried out, in this development, on the combination of pharmacopuncture by Alflutop with the hardware effect reflected the addition of the therapeutic possibilities of both approaches.

It was also established for the first time that the performance of local ozonotherapy with dorsopathy according to the principles of biopuncture ensures the achievement of a rapid and sustained therapeutic result.

Key words: reflexotherapy, pharmacopuncture, local ozone therapy, dorsopathy, complex homeopathic remedies, hardware therapeutic effect.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с.

2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура с использованием гомеопатических препаратов при заболеваниях позвоночника // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 3 (3). С. 33–36.

3. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. М., 2015. 192 с.

4. Агасаров Л.Г., Беляева Е.А. Частные вопросы антигомотоксической терапии // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 2. С. 31–33.

5. Агасаров Л.Г., Кузьмина И.В. К вопросу научной доказательности фармакопунктуры, выполняемой гомеопатическими средствами, при дорсопатии // РМЖ. 2016. Т. 24, № 20. С. 1389–1392.

6. Агасаров Л.Г., Купеев Р.В., Беляева Е.А. Возможности комплексного лечения миофасциально-

References

1. Agasarov LG. Refleksoterapiya pri rasprostranennyh zabolevaniyah nervnoj sistemy [Reflexotherapy for common diseases of the nervous system]. Moscow; 2017. Russian.

2. Agasarov LG. Farmakopunktura s ispol'zovaniem gomeopaticheskih preparatov pri zabolevaniyah pozvonochnika [Pharmacopuncture using homeopathic medicines for diseases of the spine]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2015;3(3):33-6. Russian.

3. Agasarov LG. Farmakopunktura [Pharmacopuncture]. Moscow; 2015. Russian.

4. Agasarov LG, Belyaeva EA. CHastnye voprosy antigomotoksicheskoj terapii [Particular issues of antihomotoxic therapy]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2017;3(2):31-3. Russian.

5. Agasarov LG, Kuz'mina IV. K voprosu nauchnoj dokazatel'nosti farmakopunktury, vypolnyaemoj gomeopaticheskimi sredstvami, pri dorsopatii [To the question of scientific evidence of pharmacopuncture performed by homeopathic remedies in dorsopathy]. RMZH. 2016;24(20):1389-92. Russian.

6. Agasarov LG, Kupeev RV, Belyaeva EA. Vozmozhnosti kompleksnogo lecheniya miofascial'nogo

го болевого синдрома (обзор литературы) // В сборнике: Не медикаментозные медицинские технологии к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник научных статей). Тула, 2017. С. 45–54.

bolevogo sindroma (obzor literatury). V sbornike: Ne medikamentoznye medicinskie tekhnologii k 25-letiyu vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej) [Possibilities of complex treatment of myofascial pain syndrome (literature review). In the collection: non-medical medical technologies for the 25th anniversary of the University medical education and science of the Tula region (collection of scientific articles)]. Tula; 2017. Russian.

7. 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.

7. Agasarov LG, Sokolova TE, Kishinevskij EV, Petrov AV. Sravnitel'nyj analiz anal'geticheskih i drugih harakteristik invazivnyh metodov refleksoterapii [Comparative analysis of analgesic and other characteristics of the invasive techniques of reflexology]. Lechashchij vrach. 2017;5:29. Russian.

8. Болдин А.В. Эффективность использования фармакопунктуры препаратом Плацента композитум при вертеброгенных нейрососудистых синдромах // Биологическая медицина. 2006. №1. С. 54–58.

8. Boldin AV. EHffektivnost' ispol'zovaniya farmakopunktury preparatom Placenta kompozitum pri vertebrogennyh nejrososudistyh sindromah [The efficacy of pharmacopuncture drug Placenta compositum with vertebral neurovascular syndromes]. Biologicheskaya medicina. 2006;1:54-8. Russian.

9. Давьян О.С., Агасаров Л.Г., Фролков В.К. Динамика активности ноцицептивной системы при сочетанном применении озоно- и рефлексотерапии у пациентов с пояснично-крестцовыми дорсопатиями // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-9.pdf (дата обращения 24.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a1f9f640970d2.29330703

9. Dav'yan OS, Agasarov L., Frolkov VK. Dinami-ka aktivnosti nociceptivnoj sistemy pri sochetannom primenenii ozono- i refleksoterapii u pacientov s poyasnichno-krestcovymi dorsopatiyami [Dynamics of activity of the nociceptive system with combined use of ozone and acupuncture in patients with lumbar-sacral dorsopathies]. Vestnik novyh medicinskih tekhno-logij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2017[cited 2018 Nov 24];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-9.pdf. DOI: 10.12737/article_5a1f9f640970d2.29330703

10. Калуга А.С., Агасаров Л.Г. Фармакопунктура в комплексном лечении больных дороспатией // Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 4 (4). С. 45–46.

10. Kaluga AS, Agasarov LG. Farmakopunktura v kompleksnom lechenii bol'nyh dorospatiej [Pharmacopuncture in complex treatment of patients with dorsopathies]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2015;4(4):45-6. Russian.

11. Керсшот Я. Клиническое руководство по биопунктуре. Пер. с англ. М.: Арнебия, 2013. 224 с.

11. Kersshot YA. Klinicheskoe rukovodstvo po biopunkture [Clinical guide to biopuncture]. Per. s angl. Moscow: Arnebiya; 2013. Russian.

12. Кузьмина И.В. Оптимизация рефлекторных методов воздействия при дорсопатиях: Автореф. дис. …канд. мед. наук. М., 2015. 22 с.

12. Kuz'mina IV. Optimizaciya reflektornyh metodov vozdejstviya pri dorsopatiyah [Optimization methods reflex effects in the dorsopathies] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2015. Russian.

13. Макина С.К., Агасаров Л.Г., Готовский М.Ю. Оптимизация комплексной терапии больных с дорсопатией // Традиционная медицина. 2012. №3. С. 13–15.

13. Makina SK, Agasarov LG, Gotovskij MYU. Optimizaciya kompleksnoj terapii bol'nyh s dorsopatiej [Optimization of complex therapy of patients with dorsopathy]. Tradicionnaya medicina. 2012;3:13-5. Russian.

14. Макина С.К., Агасаров Л.Г., Готовский М.Ю.

14. Makina SK, Agasarov LG, Gotovskij MYU. Struk-

Структурно-модифицирующее влияние комплекса частотно-волновой терапии и фармакопунктуры при дорсопатиях // Традиционная медицина. 2012. № 4 (31). С. 4–7.

turno-modificiruyushchee vliyanie kompleksa chastotno-volnovoj terapii i farmakopunktury pri dorsopatiyah [Structural-modifying effect of the complex of frequency-wave therapy and pharmacopuncture in dorsopathies]. Tradicionnaya medicina. 2012;4(31):4-7. Russian.

15. 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.

15. Putilina NE. Farmakopunktura kak metod optimal'nogo primeneniya kompleksnogo gomeopaticheskogo preparata Diskus kompozitum v vosstanovitel'noj korrekcii nejrovertebrogennyh sindromov [Pharmacopuncture as a method for optimal application of complex homeopathic preparation Discus compositum in the recovery correction neurovestibular syndromes] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2001. Russian.

16. Путилина Н.Е., Агасаров Л.Г. Дискус композитум в комплексном лечении вертеброгенных поясничных болевых синдромов // БМ: Биологическая медицина. 2000. № 1. С. 32.

16. Putilina NE, Agasarov LG. Diskus kompozitum v kompleksnom lechenii vertebrogennyh poyasnichnyh bolevyh sindromov [Discus compositum in complex treatment of vertebrogenic lumbar pain syndromes]. BM: Biologicheskaya medicina. 2000;1:32. Russian.

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

17. Safonicheva OG, Hadarcev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teoriya i praktika vosstanovitel'noj mediciny. Tom VI. Manual'naya diagnostika i terapiya: Monografiya [Theory and practice of restorative medicine. Volume VI. Manual diagnosis and therapy: Monograph]. Tula: OOO RIF «INFRA» – Moskva; 2006. Russian.

18. Степанченко А.В., Марьяновский А.А. Практикум по антигомотоксической фармакопунктуре. Введение. М.: Арнебия, 2003. 80 с.

18. Stepanchenko AV, Mar'yanovskij AA. Praktikum po antigomotoksicheskoj farmakopunkture. Vvedenie [Workshop on antihomotoxic pharmaco-puncture. Introduction]. Moscow: Arnebiya; 2003. Russian.

19. Тихая О.А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины: Автореф. дис. …канд. мед. наук. М., 2007. 18 с.

19. Tihaya OA. Optimizaciya tradicionnyh tekhnologij vosstanovitel'noj mediciny [Optimization of traditional technologies of restorative medicine] [dissertation]. Moscow (Moscow mregion); 2007. Russian.

20. Чузавкова Е.А. Клинико-физиологическое обоснование различных вариантов акупунктуры при туннельных синдромах рук: Автореф. дис. …канд. мед. наук. М., 1996. 20 с.

20. CHuzavkova EA. Kliniko-fiziologicheskoe obosnovanie razlichnyh variantov akupunktury pri tunnel'nyh sindromah ruk [Clinical and physiological substantiation of different variants of acupuncture in tunnel hand syndromes]. Moscowzh 1996. Russian.

21. Agasarov L.G. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment // JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008. Т. 1, № 2. С. 110–113.

21. Agasarov LG. Pharmacopuncture in dorsopathy treatment. JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 2008;1(2):110-3.

Библиографическая ссылка:
Агасаров Л.Г., Давьян О.С., Еделев Д.А. Механизмы, эффективность и безопасность фармакопунктуры (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 110–115. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16280

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 116–120
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 116–120

УДК: 616.5-003.8:615.26 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16282

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКСИГЕНАЦИИ КОЖИ ПЕРФТОРАНОМ И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИМИ ГЕЛЯМИ

Ю.Э. РУСАК, Ю.В. БАШКАТОВА, С.Н. РУСАК, Е.Н. ЕФАНОВА, М.Ю. РУСАК

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия, e-mail: *svetlana_01.59@mail.ru*

Аннотация. В ходе экспериментального обследования группы добровольцев – студентов 4-го курса Сургутского государственного университета в возрасте 20-21 лет (20 человек обоего пола) для сравнительной оценки эффективности оксигенации кожи испытуемых при наружном применении перфторана и кислородсодержащих гелей с использованием неинвазивных методов: вариационная пульсоксиметрия с оптическим датчиком. Исследование включало определение степени сатурации (насыщения) поверхности кожи кислородом у испытуемых до и после наружного применения наружных средств – кислородсодержащей гели и перфторана. Установлено, что среднее значение показателей степени сатурации гемоглобина крови кислородом (SpO_2, %) до применения кислородсодержащих гелей составило 96,4±0,16, после накожного нанесения – 98,2±0,11 при p=0,0001; в случае использования перфторана данный показатель имел более низкое значение – 97,6±0,13 при p=0,000089. Полученные предварительные данные свидетельствуют, что использование кислородсодержащих гелей более эффективно, чем перфторана для целей повышения оксигенации кожи и открывают перспективы повышения эффективности методов фототерапии (селектиной фототерапии, фотохимиотерапии, лазеротерапии и др.) путем предварительной оксигенации участков кожи кислородосодержащими препаратами.

Ключевые слова: оксигенация кожи, кислородсодержащие гели, перфторан, неинвазивная пульсоксиметрия.

Введение. Эффективность лечения некоторых хронических дерматозов (псориаз, нейродермит и др.) зависит от исходного содержания кислорода в коже. В первую очередь эта зависимость проявляется при использовании фото- и лазеротерапии [1,7,11-13]. Отметим, что механизм действия разнообразных методов фототерапии напрямую определяется проникающей способностью определенного вида облучения и связан с содержанием и потреблением свободного кислорода. Общее действие ультрафиолетового облучения способствует расширению кровеносных сосудов, повышает проницаемость их оболочки и усиливает потребление тканями кислорода, приводит к снижению напряжения кислорода за счет усиления его потребления в здоровой коже. Искусственный дефицит кислорода в коже блокирует образование эритемы и пигментации при фототерапии, и напротив, при высоком содержании кислорода в коже ее фоточувствительность увеличивается. Насыщение кожи кислородом повышает эффективность терапии при заболеваниях кожи [1,9].

С целью повышения оксигенации кожи в эксперименте использовались *кислородсодержащих гелей* (КСГ) – Фаберлик и перфторан. Эффективность применения КСГ доказана [10], в отношении местного применения перфторана сведений в научной литературе немного. Эффективность отмечена при лечении гнойных ран [2,8].

Материалы и методы исследования. Проведена оценка экспериментальных данных по исследованию степени насыщения (сатурации) гемоглобина крови кислородом (SpO_2, %) до и после накожного применения кислородсодержащих гелей и перфторана – средства, обладающего газотранспортной функцией на примере группы обследованных добровольцев. Данные о показателях сатурации крови получали неинвазивным методом – на базе использования приборно-программного комплекса пульсоксиметр «ЭЛОКС-01С2» [3-6,9,14-16]. Прибор снабжен программой «*Elograph*», которая автоматически отображает изменение ряда показателей в режиме реального времени и обеспечивает непрерывную регистрацию с цифровой индикацией. Измерение степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом основано на различии спектральных характеристиках насыщенного и ненасыщенного кислородом гемоглобина. Датчик пуль-

соксиметра осуществляет зондирование отдельного участка тела обследуемого (в нашем случае, первые две фаланги пальца при использовании пальцевого датчика) оптическим излучением на двух длинах волн красного и ближнего инфракрасного диапазонов. В результате пульсаций артериальной крови в тканях прошедшее излучение содержит пульсирующую составляющую (пульсовую волну), амплитуда которой связана с поглощением излучения в гемоглобине артериальной крови. Пульсоксиметр определяет относительную амплитуду пульсовой волны на двух длинах волн и далее вычисляет значение SpO_2 [6,9,14-16].

Обследование функционального состояния в группе студентов с регистрацией показателя степени насыщения кислорода крови по значению SpO_2 **до и после применения наружных кислородсодержащих средств** проведено осенью 2017 г., время регистрации замеров приходилось на первую половину светового дня – с 10 до 16 часов в условиях теплового комфорта (температура воздуха помещения составляла 23°С). Все обследуемые во время снятия показателей находились в положении сидя в относительно комфортных условиях: в состоянии полного физического и психического покоя. Обследование контингента производили неинвазивными методами в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации 2000 г. Все участники проинформированы о научно-исследовательской цели проведения обследования, и были включены в обследование после подписания информированного согласия. *Критерии включения*: отсутствие заболеваний и жалоб на состояние здоровья в период проведения обследования; наличие информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии исключения:* лак на ногте или пигмент на коже пальца в период обследования; отсутствие яркого освещения. Статистическая обработка материала проведена с использованием прикладной программы *Statistica 10.0*.

В ходе экспериментального исследования обследована группа добровольцев – студенты 4-го курса Сургутского государственного университета в возрасте 20-21 лет (20 человек) обоего пола.

Результаты и их обсуждение. Показатели оксигенации кожи представляли в виде средних значений ($M \pm m$), где M – среднее значение в выборке, m – стандартная ошибка среднего значения. Все результаты проверены на нормальность распределения данных. Учитывая тот факт, что показатели экспериментальных данных удовлетворяли соответствию нормальности распределения величин, оценку достоверности полученных результатов в группе обследованных лиц до и после применения наружных средств для повышения оксигенации кожи проводили с использованием t-критерия Стьюдента с определением уровня значимости (p). Достоверными считали различия при уровне значимости $p \leqslant 0{,}05$ (табл.).

Таблица

Показатель степени насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) до и после применения КСГ и перфторана

№	до применения	после накожного применения КСГ	после накожного
1	97,6	98,0	98,8
2	97,4	98,0	98,2
3	96,0	98,0	97,8
4	97,0	98,0	98,8
5	96,0	97,0	96,5
6	96,4	99,0	97,8
7	97,0	99,0	98,1
8	95,7	98,2	97,0
9	96,3	98,4	97,0
10	95,6	97,8	97,2
11	96,4	97,5	97,3
12	97,0	98,2	97,8
13	97,2	98,6	97,6
14	95,4	98,7	97,8
15	96,3	98,2	97,5
16	97,2	98,6	97,3
13	96,1	98,5	97,1
14	96,6	98,4	97,5
15	96,1	98,3	98,3
16	95,1	98,2	97,2
$M_{SpO2} \pm m$	96,4±0,16	98,2±0,11	97,6±0,13
	*p=0,0001		*p=0,000089

Примечание: * статистически значимые показатели (p<0,05) в группе студентов, где p – уровень статистической значимости при сравнении показателей степени насыщения крови кислородом (SpO_2, %) до и после применения наружных средств для оксигенации кожи

Среднее значение показателя степени насыщения (сатурации) гемоглобина крови кислородом (SpO_2, %) до применения КСГ составило 96,4±0,16, после накожного нанесения – 98,2±0,11 при p=0,0001; в случае использования перфторана данный показатель имел более низкое значение – 97,6±0,13 при p=0,000089 (рис. 1). Как свидетельствовали полученные данные, при сравнении двух зависимых выбо-

рок (по критерию Вилкоксона) степень насыщения кожи кислородом по показателю SpO_2 достоверно различалась в обеих случаях – до и после применения накожных средств (КСГ и перфторана) (табл. 1).

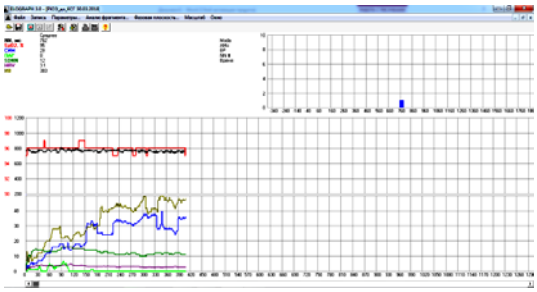


Рис. 1. Показатели насыщения крови кислородом (SpO_2) у обследованных лиц в ходе экспериментального исследования до и после накожного применения наружных средств (после 30-минутного воздействия), способствующих повышению оксигенации кожи: кислородсодержащая гель и перфторан

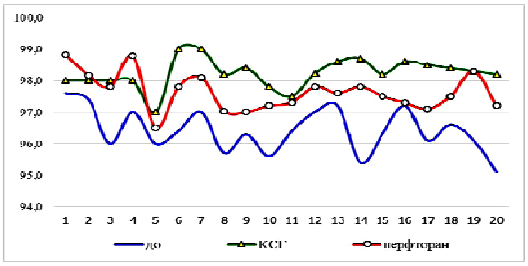


Рис. 2. Визуализация измерения степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) на примере обследуемого до применения наружных средств оксигенации кожи с использованием пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С2»

Следует отметить, что в группе молодых людей исходный показатель сатурации крови изменялся в диапазоне значений SpO_2=95,1÷97,6%, что указывало на отсутствие гипоксического состояния с порогом содержания менее 94% и в большинстве случаев (75%) соответствовало нормальному содержанию кислорода в интервале показателей SpO_2=96%-98%. После накожного применения кислородсодержащих средств (КСГ и перфторан) доля лиц, у которых отмечался показатель сатурации крови (по SpO_2) с нормальным содержанием, существенно возрастала и в обеих случаях составила 100%, причем у двоих (10%) в случае использования КСГ отмечено насыщение крови кислородом выше среднего уровня и достигало показателя SpO_2 = 99%.

На рис. 2 приведен фрагмент регистрации тренда измерения степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) у обследуемого до использования кислородсодержащих средств, а на рис. 3 – после 30-минутного нанесения на кожу КСГ.

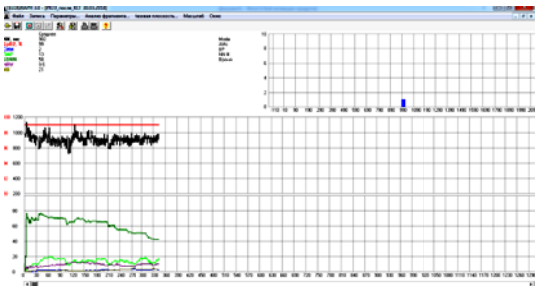


Рис. 3. Визуализация измерения степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) на примере обследуемого после 30-минутного нанесения КСГ для повышения оксигенации кожи с использованием пульсоксиметра «ЭЛОКС-01С2»

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о более высокой степени оксигенации кожи КСГ, чем при наружном применении перфторана, что является перспективным приемом применения кислородосодержащих препаратов для повышения эффективности различных методов фототерапии путем предварительной оксигенации участков кожи. Вместе с тем, нельзя исключать вероятность эффективности наружного применения перфторана при заболеваниях кожи.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OXYGENATION AND OXYGEN-CONTAINING GEL AND PERFLUORANE FOR SKIN

Yu. E. RUSAK, Yu.V. BASHKATOVA, S. N. RUSAK, E. N. EFANOVA, M. Yu. RUSAK

Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: svetlana_01.59@mail.ru

Abstract. A during experimental inspection of group of volunteers – students of the 4th course of the Surgut state university at the age of 20-21 years (20 people of both sexes) was carried out for comparison the efficiency of oxygenation of skin of examinees at external application the Perftoranum and oxygen-containing gels (KSG) with use of nonin-

vasive methods: a variation pulse oximetry with the optical sensor. The research included definition of degree of a saturation (saturation) of a surface of skin oxygen at examinees before external application of external means – oxygen-containing gels and the Perftoranum. It is established that the average value of exponents of a saturation of hemoglobin of blood oxygen (SpO_2, %) before use of oxygen-containing gels was 96.4 ± 0.16, after skin drawing – 98.2 ± 0.11 at p = 0.0001; in case of the Perftoranum use this indicator had lower value – 97.6 ± 0.13 at p = 0.000089. The obtained preliminary data demonstrate that use of oxygen-containing gels is more effective, than the Perftoranum for increase in oxygenation of skin and offer the prospects of increase in efficiency of methods of phototherapy (selective phototherapy, photochemotherapy, laser therapy, etc.) by preliminary oxygenation of sites of skin oxygen containing medicines.

Key words: skin oxygenation, oxygen-containing gels, the Perftoranum, non-invasive pulse oximetry.

Литература

1. Бондырев Ю.А., Пушкарев Б.Г. Изменение степени оксигенации гемоглобина микрососудов кожи в процессе развития эритемы кожи, вызванной ультрафиолетовым излучением // Сибирский медицинский журнал. 2009. №4. С. 33–35.

2. Данне М.К. Кислородная терапия кожи с точки зрения биологической науки, клинической практики и косметического маркетинга // Косметика и медицина. 2017. № 1. С. 16–24.

3. Еськов В.В. Математическое моделирование неэргодичных гомеостатических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 3. С. 33-39.
DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665.

4. Еськов В.М., Филатова О.Е., Иляшенко Л.К. Биофизика живых систем в зеркале теории хаоса-самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №4. С. 20–26.
DOI: 10.12737/article_5a38f0267f9733.52971633.

5. 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.

6. Калакутский Л.И., Манелис Э.С. Аппаратура и методы вариационной пульсометрии. Самара: ЗАО Новые Приборы, 2003. 29 с.

7. Купеев В.Г., Хадарцев А.А., Троицкая Е.А. Технология фитолазерофореза. Тула: Изд-во «Туль-

References

1. Bondyrev YUA, Pushkarev BG. Izmenenie stepeni oksigenacii gemoglobina mikrososudov kozhi v processe razvitiya ehritemy kozhi, vyzvannoj ul'trafioletovym izlucheniem [Changes in the degree of hemoglobin oxygenation of skin microvessels during the development of skin erythema caused by ultraviolet radiation]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009;4:33-5. Russian.

2. Es'kov VM, Korolev VV, Khadartsev AA, Fudin NA. Modelirovanie dinamiki dvizheniya vektora sostoyaniya organizma cheloveka v usloviyakh impul'snoy gipergravitatsionnoy fizicheskoy nagruzki [Simulation of the dynamics of the motion of the state vector of the human organism under the conditions of the pulse hyper-gravitational physical load]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2013;20(4):16-24. Russian

3. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie neehrgodichnyh gomeostaticheskih sistem [Mathematical modeling of nonergodic homeostatic systems]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;24(3):33-9.
DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665. Russian.

4. Es'kov VM, Filatova OE, Ilyashenko LK. Biofizika zhivyh sistem v zerkale teorii haosa-samoorganizacii [Biophysics of living systems in the mirror of chaos-self-organization theory]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;4:20-6.
DOI: 10.12737/article_5a38f0267f9733.52971633. Russian.

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

6. Kalakutskij LI, Manelis EHS. Apparatura i metody variacionnoj pul'sometrii [Equipment and methods of variation pulsometry]. Samara: ZAO Novye Pribory; 2003. Russian.

7. Kupeev VG, Hadarcev AA, Troickaya EA. Tekhnologiya fitolazeroforeza [Technology phytolaserophore-

ский полиграфист», 2001. 120 с.

8. Мохов Е.М., Армасов А.Р., Амруллаев Г.А., Пажетнев А.Г. Использование биологических свойств перфторана при местном лечении гнойных ран // Российский медицинский журнал. 2001. №3. С. 10–13.

9. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии – 2009 [Электронный ресурс]. URL: http://studydoc.ru/doc/2425192/rukovodstvo-voz-popul._soksimetrii (дата обращения: 12.01.2018).

10. Русак С.Н., Ефанова Е.Н., Русак М.Ю., Горшкова А.В. Применение кислородсодержащей эмульсии для повышения оксигенации кожи // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. №2(36). С. 74–79.

11. Русак Ю.Э., Вассерман А.Л., Волков В.М. Новый метод лечения псориаза и нейродермита – импульсная фототерапия // Вестник дерматологии и венерологии. 1999. №4. С. 43–45.

12. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в профилактике и восстановительной терапии нарушений функций кожи // Вестник новых медицинских технологий. 2006. № 3. С. 99.

13. Рязанова Е.А., Хадарцев А.А. Системные эффекты лазерофореза гиалуроновой и янтарной кислот в сочетании с электромиостимуляцией в дерматокосметологии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2006. Т. 5, № 4. С. 912–915.

14. Федотов А.А., Акулов С.А. Измерительные преобразователи биомедицинских сигналов систем клинического мониторинга. М.: Радио и связь, 2013. 250 с.

15. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия. М.: БИНОМ, 2000. 304 с.

16. Principles of pulse oximetry [Электронный ресурс].
URL: http: //www.oximeter.org/pulseox/ principles.htm (дата обращения: 12.01.2018).

sis]. Tula: Izd-vo «Tul'skij poligrafist»; 2001. Russian.

8. Mohov EM, Armasov AR, Amrullaev GA, Pazhetnev AG. Ispol'zovanie biologicheskih svojstv perftorana pri mestnom lechenii gnojnyh ran [The use of biological properties of perftoran in the local treatment of purulent wounds]. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2001;3:10-3. Russian.

9. Who guidelines on pulse oximetry-2009 [Electronic resource]. URL: http://studydoc.ru/doc/2425192/rukovodstvo-voz-popul._soksimetrii (date accessed: 12.01.2018). Russian

10. Rusak SN, Efanova EN, Rusak MYU, Gorshkova AV. Primenenie kislorodsoderzhashchej ehmul'sii dlya povysheniya oksigenacii kozhi [The paper we use emulsion to improve oxygenation of the skin]. Vestnik SurGU. Medicina. 2018;2(36):74-9. Russian.

11. Rusak YUEH, Vasserman AL, Volkov VM. Novyj metod lecheniya psoriaza i nejrodermita – impul'snaya fototerapiya [A new method of treatment of psoriasis and neurodermatitis – pulse phototherapy]. Vestnik dermatologii i venerologii. 1999;4:43-5. Russian.

12. Ryazanova EA, Hadarcev AA. Lazeroforez gialuronovoj kisloty v profilaktike i vosstanovitel'noj terapii narushenij funkcij kozhi [Literatures hyaluronic acid in the prevention and reconstructive treatment of disorders of the skin]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2006;3:99. Russian.

13. Ryazanova EA, Hadarcev AA. Sistemnye ehffekty lazeroforeza gialuronovoj i yantarnoj kislot v sochetanii s ehlektromiostimulyaciej v dermatokosmetologii [Systemic effects of laeroporto hyaluronic and succinic acids in combination with electromyostimulation in dermatology]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2006;5(4):912-5. Russian.

14. Fedotov AA, Akulov SA. Izmeritel'nye preobrazovateli biomedicinskih signalov sistem klinicheskogo monitoringa [Measuring transducers of biomedical signals of clinical monitoring systems]. Moscow: Radio i svyaz'; 2013. Russian.

15. SHurygin IA. Monitoring dyhaniya: pul'soksimetriya, kapnografiya, oksimetriya [Breath monitoring: pulse oximetry, capnography, oximetry]. Moscow: BINOM; 2000. Russian.

16. Principles of pulse oximetry [Электронный ресурс].
URL: http: //www.oximeter.org/pulseox/ principles.htm (дата обращения: 12.01.2018).

Библиографическая ссылка:
Русак Ю.Э., Башкатова Ю.В., Русак С.Н., Ефанова Е.Н., Русак М.Ю. Сравнительная оценка эффективности оксигенации кожи перфтораном и кисло-родсодержащими гелями // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 116–120. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16282

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 121–126
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 121–126

УДК: 614.2. 616.12-008.331 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273

НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ СУЛЬФАТА КАДМИЯ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

М.Р. БУЗОЕВА[*], В.Б.БРИН[*/**]

[*]*ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН*
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: buzoevamarina@mail.ru
[**]*ГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ,*
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. В работе были исследованы особенности изменения электролитоной и водовыделительной функции почек, некоторые гемодинамические показатели, а также особенности распределения и степень накопления кадмия в костях и ткани почек, содержание его в плазме крови при интрагастральном введении сульфата кадмия в условиях гиперкальциемии. Экспериментальную гиперкальциемию у крыс линии Вистар получали внутрижелудочным введением 10% раствора хлористого кальция в количестве 0,3мл, а также введением витамина *Д3* (препарат «Аквадетрим») через зонд в желудок в дозировке 3000 ЕД/100 г массы тела на протяжении 30 дней. Сульфат кадмия вводили интрагастрально в дозе 0,5 мг/кг (в пересчете на металл) также ежедневно на протяжении одного месяца. Исследования показали, что нефротоксическое действие сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии проявляется в увеличении спонтанного диуреза, за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды, возрастании выведения с мочой электролитов и протеинурии, отмечается увеличение уровня САД (систолическое артериальное давление) и ЧСС. Экспериментальный гипервитаминоз *Д* и внутрижелудочное введение хлористого кальция увеличивали содержание кадмия в трубчатых костях, ткани почек и плазме крови крыс.

Ключевые слова: тяжелые металлы, сульфат кадмия, гиперкальциемия, гемодинамика, нефротоксичность.

Введение. Увеличивающиеся масштабы получения и применения кадмия как химического элемента приводят к загрязнению окружающей среды, что негативно влияет на состояние здоровья населения. Избыток кадмия приводит к развитию тяжелых острых и хронических состояний в виде поражения нервной и сердечно-сосудистой системы, почек, печени, [2,3,5] дыхательных путей и системы кроветворения [7]. Накапливаясь в организме и повреждая почечную ткань, кадмий активно воздействует на электролитный обмен, в частности на обмен кальция, приводя к повышенному выведению его из организма [3,6]. Учитывая известный физиологический антагонизм кадмия и кальция [1,6] нам представилось интересным отследить некоторые эффекты сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии.

Цель исследования – изучение особенностей влияния кадмиевой интоксикации на функции почек, степень накопления тяжелого металла в тканях и некоторые гемодинамические показатели на фоне экспериментальной гиперкальциемии у крыс.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на крысах самцах линии Вистар массой 200-300 г., разделенных на 6 групп (n=60): 1) фоновые (интактные) животные; 2) группа с интрагастральным введением сульфата кадмия (контрольная); 3) крысы с гиперкальциемией (витамин $Д_3$); 4) крысы с гиперкальциемией (витамин $Д_3$) + интрагастрально сульфат кадмия; 5) крысы с гиперкальциемией (внутрижелудочно хлорид кальция); 6) крысы интрагастральным введением сульфата кадмия на фоне внутрижелудочного введения хлористого кальция.

Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Гиперкальциемия в одном из вариантов опытов достигалась с помощью введения витамина $Д_3$, а в другом варианте при введении хлористого кальция. Витамин $Д_3$ (препарат «Аквадетрим») вводился интрагастрально ежедневно в дозировке 3000 ЕД/100 г массы тела. Раствор хлористого кальция (10%) в количестве 0,3 мл вводили интрагастрально. В этой группе экспериментальных животных внутрижелудочное

введение сульфата кадмия в количестве 0,5 мг/кг массы (в пересчете на металл) осуществлялось спустя 2 часа, в тот же день, в течение месяца. Исследовали электролито- и водовыделительную функции почек при спонтанном шестичасовом диурезе: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительную канальцевую реабсорбцию воды, уровень экскреции катионов (калия, натрия, кальция), определяли содержание белка в моче. Содержание натрия и калия в сыворотке и моче определяли методом пламенной фотометрии на автоматизированном пламенном фотометре «ФАП-2». Содержание креатинина и кальция в (моче) определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью набора «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед», (Москва Россия). Содержание белка определяли спектрофотометрически (СФ-26). Концентрацию ионизированного кальция в цельной крови определяли с помощью аппарата АЭК-1, содержание общего кальция плазмы крови измеряли спектрофотометрически с помощью аппарата *PV1251C-26.* Измерение САД и ЧСС животных осуществляли неинвазивным способом с помощью системы неинвазивного измерения параметров «Систола». Эксперименты осуществляли в соответствии с «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-ой статьёй Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199). По истечении срока эксперимента животные забивались под тиопенталовым наркозом для исследования тканей и плазмы. Перед определением элементов в костной ткани проводилась минерализация проб по ГОСТ 26929 и приготовление испытуемого раствора по ГОСТ 30178-96. В полученном растворе содержание кальция определяли после предварительного разведения с помощью спектрофотометра, кадмий – на атомно-абсорбционном спектрофотометре («Квант-АФА»). Статистическая обработка результатов исследования, исходя из количества выборок и нормального распределения рядов сравнения, установленного по критерию Шапиро-Уилка (*Wф*>>*Wm*), проводилась с применением критерия «t» Стьюдента с использованием программы *GraphPad Prizm* 6.1. О наличии факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05. Линейный коэффициент корреляции Пирсона (*r-Pearson*) вычисляли, применяя пакет программ *Micosoft* (*Exel*). Для расчетов и построения графиков использовались программы *Microsoft Exel*.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что внутрижелудочное введение сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии в обоих вариантах, так же как и изолированное использование соли кадмия, вызывало полиурическую реакцию, обусловленную снижением относительной канальцевой реабсорбции воды и уменьшением скорости клубочковой фильтрации (табл. 1).

Таблица 1

Изменение диуреза и основных процессов мочеобразования под влиянием внутрижелудочного введения сульфата кадмия на фоне измененного кальциевого гомеостаза

Условия опыта	Стат. показатель	Процессы мочеобразования			Белок экскреция мг/час/100 г
		Диурез мл/час/100г	*F* мл/час/100г	R_{H2O} %	
фон	*M±m*	0,09±0,004	18,8±0,6	99,6±0,03	1,3±0,04
$CdSO_4$	*M±m*	0,14±0,008	16,4±0,08	99,2±0,02	2,34±0,04
	p	*)	*)	*)	*)
$CdSO_4$+ $CaCl_2$	*M±m*	0,12±0,005	17,1±0,29	99,4±0,05	2,28±0,03
	p	*)**)	*)**)	*)**)	*)
$CdSO_4$+ D_3	*M±m*	0,15±0.007	16,8±0,22	98,6±0,03	2,5±0,05
	p	*)	*)	*)**)	*)**)

Примечание: (*) – достоверное (*p*<0,001) изменение по сравнению с фоном; (**) – достоверное (*p*<0,05) изменение относительно месяца введения сульфата кадмия; *F* – скорость клубочковой фильтрации; R_{H2O} – канальцевая реабсорбция воды

Электролитовыделительная функция почек экспериментальных животных, получавших изолированно внутрижелудочно раствор сульфата кадмия, характеризовалась повышением (*p*<0,001) экскреции натрия и кальция и снижением (*p*<0,05) выведения калия, относительно фоновых значений. Интрагастральное введение металла на фоне гиперкальциемии сопровождалось увеличением (*p*<0,001), по сравнению с фоном, выведения с мочой калия и натрия, и уменьшением экскреции натрия относительно значений группы животных с изолированным введением сульфата кадмия. В опытных группах значительно увеличилась (*p*<0,001) потеря кальция с мочой и по сравнению с фоном и относительно контрольной группы с изолированным введением металла (рис. 1).

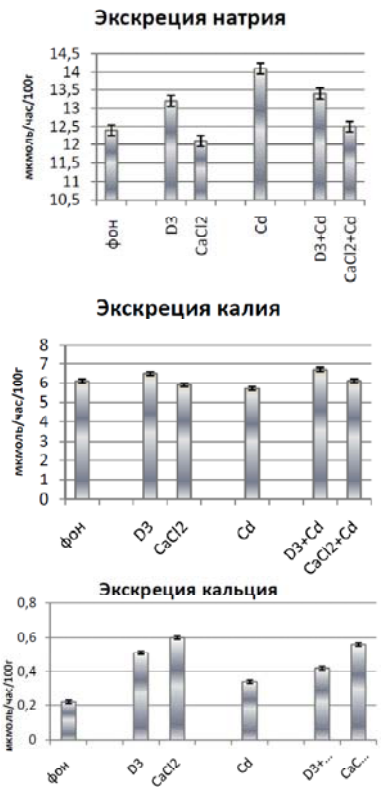


Рис. 1. Изменение электролитовыделительной функции почек под влиянием внутрижелудочного введения сульфата кадмия в условиях гиперкальциемии

Содержание общего кальция в цельной крови животных, получавших сульфат кадмия на фоне гиперкальциемии, создаваемой введением хлористого кальция увеличивалось (p<0,001) относительно показателей животных с изолированным использованием сульфата кадмия (рис. 2). В группе с использованием сульфата кадмия на фоне применения хлористого кальция увеличение содержания общего кальция плазмы крови имело высокую степень положительной корреляции (r=0,97) с повышением диуреза. Увеличение содержания ионизированного кальция в плазме крови крыс контрольной группы выявило положительную корреляцию (r=0,92) с увеличением экскреции кальция в группе животных с интоксикацией солью кадмия на фоне гипервитаминоза $Д_3$. Высокий коэффициент корреляции (r=0,92) наблюдался между увеличением содержания общего кальция в группе с изолированным введением кадмия и уменьшением содержания белка в плазме крови у крыс с использованием сульфата кадмия на фоне хлорида кальция.

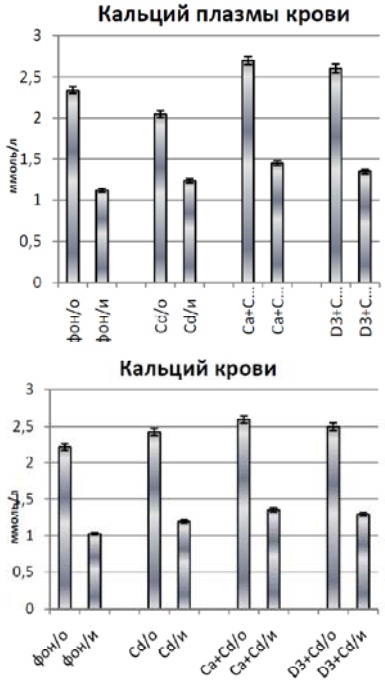


Рис. 2. Содержание кальция в цельной крови и плазме под влиянием внутрижелудочного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии.
(../о- общий кальций; .../и- ионизированный кальции)

Внутрижелудочное введение соли кадмия приводило к выраженной протеинурии, которая сохранялась и в условиях экспериментального кальциевого дисбаланса (табл. 1). Во всех опытных группах содержание белка в плазме крови уменьшалось (рис. 3). При этом увеличение содержания ионизированного кальция в группах с экспериментальной гиперкальциемией имело обратную корреляционную связь с уменьшением белка в плазме крови (r=-0,87 и r=-0,91, в группах №1 и №2 соответственно), что очевидно обусловлено уменьшением белковосвязанной фракции кальция.

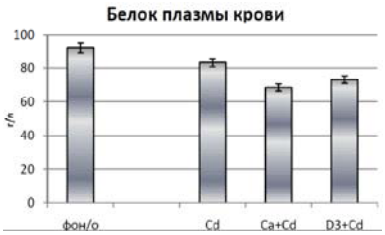


Рис. 3. Содержание белка в плазме крови под влиянием введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии

На фоне экспериментального гипервитаминоза *Д* под влиянием сульфата кадмия со-

держание кальция в трубчатых костях крыс снижалось (p<0,001), а ежедневное внутрижелудочное введение хлористого кальция способствовало поддержанию значений кальция на фоновом уровне. Увеличение концентрации кадмия в костях животных с изолированным введением металла имело высокую степень обратной корреляции (r=-0,91) с уменьшением концентрации кальция. Сочетание внутрижелудочного введения сульфата кадмия и гипервитаминоза $Д_3$ сопровождалось значительно большей кумуляцией (p<0,001) тяжелого металла в костном матриксе по сравнению с контрольной группой, получавшей только соль кадмия. А в группе с использованием хлористого кальция накопление кадмия достоверно снижалось (p<0,001) относительно группы с изолированным введением кадмия (рис. 4).

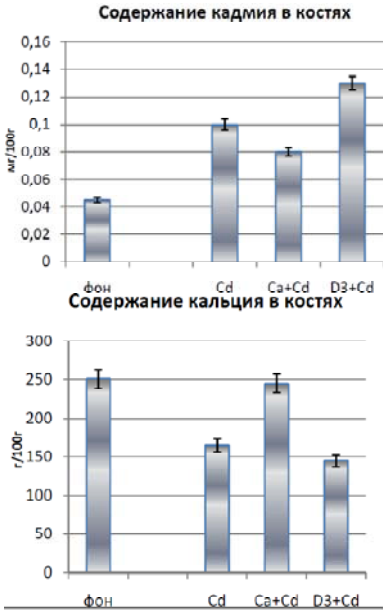


Рис. 4. Содержания кадмия и кальция в бедренных костях крыс

Накопление кадмия в тканях почек крыс контрольной группы имело положительную корреляционную связь (r=0,87) с высоким содержанием металла в плазме крови. Наибольшее накопление кадмия в почках было характерно в условиях гипервитаминоза $Д_3$, а на фоне введения хлористого кальция накопление металла оказалось ниже контрольных значений (рис. 5).

Рис. 5. Изменения содержания кадмия в почках крыс

Содержание кадмия в плазме крови под влиянием введения токсиканта в условиях использования хлорида кальция оказалось достоверно ниже (p<0,001) контрольных показателей, а в условиях гипервитаминоза оставалось таким же высоким, как и в группе, получавшей только соль кадмия (рис. 6).

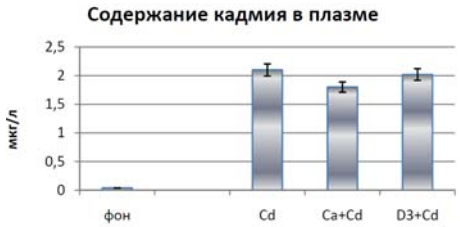


Рис. 6. Изменение содержания кадмия в плазме крови крыс в условиях гиперкальциемии

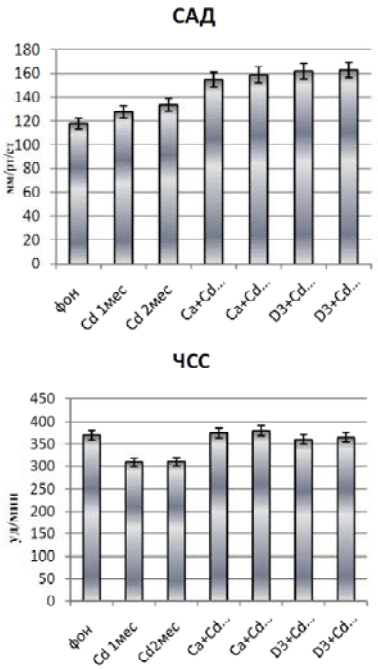


Рис. 7. Влияние внутрижелудочного введения сульфата кадмия на фоне гиперкальциемии на некоторые гемодинамические показатели. (Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений)

Введение сульфата кадмия отразилось и на некоторых гемодинамических показателях,

приводя через один и два месяца опыта к увеличению (p<0,001) среднего артериального давления, несмотря на уменьшение по сравнению с фоновыми значениями частоты сердечных сокращений (рис. 7). На фоне гиперкальциемии использование металла приводит к еще большему увеличению (p<0,001) САД, а ЧСС возрастает до фонового уровня по сравнению со значениями контрольной группы.

Выводы: таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что внутрижелудочное введение сульфата кадмия на фоне экспериментально созданной гиперкальциемии: 1) увеличивает диурез, за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды; 2) приводит к повышенному натрий- и калийурезу; 3) увеличивает выведение кальция с мочой, сохраняя при этом высокие значения общего кальция и его ионизированной фракции в плазме крови; 4) способствует уменьшению содержания общего белка в плазме, очевидно обусловленного высокой степенью протеинурии; 5) повышает уровень САД и ЧСС; 6) выявлены положительные корреляционные связи между содержанием общего кальция в плазме крови и диурезом, степенью накопления кадмия в ткани почек и его содержанием к крови; 7) установлена отрицательная корреляция между содержанием ионизированного кальция и содержанием белка в плазме крови, а также между степенью кумуляции кадмия и содержанием кальция в трубчатых костях экспериментальных животных.

CADMIUM SULFATE EFFECTS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERCALCEMIA

M.R. BUZOEVA*, V.B. BRIN**

*Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskaya St. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia, e-mail: buzoevamarina@mail.ru
**North Ossetia State Medical Academy, PushkinskayaSst., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The features of changes in the electrolyte-water-excreting kidney function, some hemodynamic parameters, as well as the features of distribution and accumulation of cadmium in plasma, bones and kidney tissue were investigated under the influence of intragastric administration of cadmium sulfate in conditions of hypercalcemia. Experimental hypercalcemia in Wistar rats was obtained by intragastric administration of a 10% solution of calcium chloride in an amount of 0.3 ml, as well as the administration of vitamin D3 (preparation “Akvadetrim”) through a probe into the stomach at a dosage of 3000 U / 100g body weight for 30 days. Cadmium sulfate was intragastrally administered at a dose of 0.5 mg / kg (in terms of metal) daily for one month. Studies have shown that the nephrotoxic effect of cadmium sulfate in conditions of hypercalcemia is manifested in an increase in spontaneous diuresis, due to inhibition of tubular reabsorption of water, an increase in urinary electrolyte excretion and proteinuria, an increase in the level of SAP and HR. Experimental hypervitaminosis D and intragastric administration of calcium chloride increase the content of cadmium in tubular bones, kidney tissue, and blood plasma.

Key words: heavy metals, cadmium sulfate, hypercalcemia, hemodynamics, nephrotoxicity.

Литература

1. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия. Хабаровск, 2004. 210 с.

2. Киреева Е.П. Связь начального поражения почек с экологически обусловленной нагрузкой организма свинцом и кадмием и его профилактика (эпидемиологическое и экспериментальное исследование) // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007. 20 с.

References

1. Blinkov IL, Starodubcev AK, Sulejmanov SSH. Mikroehlementy: Kratkaya klinicheskaya ehnciklopediya [Trace elements: a brief clinical encyclopedia]. Habarovsk; 2004. Russian.

2. Kireeva EP. Svyaz' nachal'nogo porazheniya pochek s ehkologicheski obuslovlennoj nagruzkoj organizma svincom i kadmiem i ego profilaktika (ehpidemiologicheskoe i ehksperimental'noe issledovanie) [Connection of the initial kidney damage with the ecologically caused load of the organism with lead and cadmium and its prevention (epidemiological and experimental study)] [dissertation]. Ekaterinburg; 2007. Russian.

3. Хадарцева М.П. Влияние внутрижелудочного и подкожного введения сульфата кадмия на электролито-водовыделительную функцию почек при экспериментальном гипервитаминозе Д // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. №3 (23). С. 64–67.

3. KHadarceva MP. Vliyanie vnutrizheludochnogo i podkozhnogo vvedeniya sul'fata kadmiya na ehlektrolito-vodovydelitel'nuyu funkciyu pochek pri ehksperimental'nom gipervitaminoze D [Effect of intragastric and subcutaneous administration of cadmium sulfate on the electrolyte-water excretion function of the kidneys in experimental hypervitaminosis D]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. Stavropol'. 2011;3(23):64-7. Russian.

4. Masato O., Atsushi M., Mitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury // The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 15 Jan. 2016.

4. Masato O, Atsushi MMitsuya S. Heavy metal chelator TPEN attenuates fura-2 fluorescence changes induced by cadmium, mercury and methylmercury. The Journal of Veterinary Medical Science Advance Publication. 15 Jan. 2016.

5. Nam H.K., Young Y.H., Kyu-Beck L. Environtmetal Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population // Yournal of Korean Medical Science. 2015. No 30 (3). P. 272–277.

5. Nam HK, Young YH, Kyu-Beck L. Environtmetal Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General population. Yournal of Korean Medical Science. 2015;30(3):272-7.

6. Nawrot T., Geusens P., Nulens T.S. Occupational Cadmium Exposure and Calcium Exretion, Bone Density and Osteoporosis in Men // Journal of Bone and Mineral Reserch. 2010. Vol. 25, No 6. P. 1441–1445.

6. Nawrot T, Geusens P, Nulens TS. Occupational Cadmium Exposure and Calcium Exretion, Bone Density and Osteoporosis in Men. Journal of Bone and Mineral Reserch. 2010;25(6):1441-5.

7. Young J.S., Ji E.L., Dae H.L. Prevalence and Relationship of Iron Deficiency Anemia with Blood Cadmium and Vitamin D Levels in Korean Women // Yournal of Korean Medical Science. 2015. No 31 (1). P. 25–32.

7. Young JS, Ji EL, Dae HL. Prevalence and Relationship of Iron Deficiency Anemia with Blood Cadmium and Vitamin D Levels in Korean Women. Yournal of Korean Medical Science. 2015;31(1):25-32.

Библиографическая ссылка:
Бузоева М.Р., Брин В.Б. Некоторые эффекты сульфата кадмия на фоне экспериментальной гиперкальциемии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 121–126. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16273

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 127–136
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 127–136

УДК: 61

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ТРАВЫ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО (ПРИВОРОТ ОБЫКНОВЕННЫЙ) (*ARGIMONIA EUPATORIA L.*, СЕМЕЙСТВО РОЗОЦВЕТНЫХ – *ROSACEAE*)

А.А. ХАДАРЦЕВ[**], В.В. ПЛАТОНОВ[*], Г.Т. СУХИХ[***], В.А. ДУНАЕВ[**], Д.А. МЕЛЯКОВА[*]

[*] *ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5б, Тула, 300045, Россия*
[**] *ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д.128, Тула, 300028, Россия*
[***] *Национальный медицинский исследовательский центр гинекологии, акушерства и перинатологии им. В.Н.Кулакова, ул. Опарина, д. 4, Москва, 117198, Россия*

Аннотация. Хромато-масс-спектрометрией впервые изучен химический состав гексанового экстракта травы репешка обыкновенного. Идентифицировано 66 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры, структурные формулы, определено количественное содержание, каждого из них; рассчитан структурно-групповой состав экстракта, согласно которому основа его – углеводороды, карбоновые кислоты, стерины, спирты, эфиры. Особенностью н-гексанового экстракта является высокое содержание *γ-Sitosterola* витамина *E*, полиненасыщенных карбоновых кислот, которые по-видимому и определяют, в основном, физиологическую активность экстракта.

Ключевые слова: хромато-масс-спектрометрия, репешка обыкновенная.

Лекарственным сырьем является собранная во время цветения и высушенная трава дикорастущего растения. Трава репешка обыкновенного содержит катехины, флавоноиды: астрагалин, рутин, гиперозид, кверцетин и их глюкозиды, фенолкарбоновые кислоты – кофейную, хлорогеновую, эллаговую, кумарины, органические кислоты – лимонную, яблочную, винную, щавелевую, полисахариды (19.5%), никотиновую кислоту, холин, стероиды, дубильные вещества (1.5 ... 8.9%).

Большое содержание в траве репешка дубильных веществ и полисахаридов определяет его основные фармакологические свойства: выраженное вяжущее и диуретическое, противовоспалительное и противоопухолевое.

В народной медицине ряда стран настой травы репешка принимают при злокачественных опухолях внутренних органов, внутренних кровотечениях, геморрое, асците, гельминтозах, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, мочекаменной болезни, при заболеваниях полости рта и горла, кровоточащих деснах. Применяют в гомеопатии [1-10].

Цель исследования – изучение особенностей химического состава органического вещества травы репешок обыкновенный с привлечением исчерпывающей экстракции н-гексаном, ИК/Фурье и хромато-масс-спектрометрии.

Материалы и методы исследования. Экстракция травы репешка обыкновенного осуществлялась в аппарате Сосклета при температуре кипения н-гексана. Время процесса определялось равенством коэффициента преломления н-гексана исходного и по окончании исчерпывающей экстракции.

Н-гексан отгонялся под вакуумом на роторном испарителе *RE-52AA Rotary Evaporator*, экстракт взвешивался и подвергался исследованию его химического состава методом хромато-масс-спектрометрии, ИК-Фурье спектроскопии.

Условия хромато-масс-спектрометрии следующие: газовый хроматограф *GC*-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением *программного обеспечения* (ПО) *GCMS Solution* 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 ℃, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 ℃, соответственно, *электронная ионизация* (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хромато-

грамма экстракта травы репешка обыкновенного приведена на рис. 1.

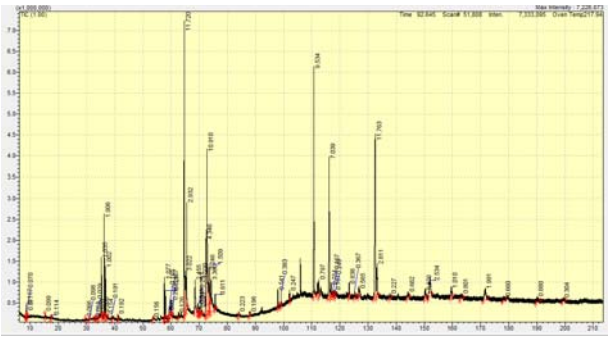


Рис.1. Хроматограмма экстракта травы репешка

Перечень идентифицированных соединений и их количественное содержание (масс. % от экстракта) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Идентифицированные соединения и их количественное содержание

№	*Retention time*	*Area %*	*Compound Name*
1	8.470	0.17	*(1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene*
2	8.643	0.07	*.alpha.-Pinene*
3	8.805	0.07	*trans-.beta.-Ocimene*
4	15.116	0.10	*Linalool*
5	17.338	0.11	*l-Menthone*
6	29.575	0.07	*.alpha.-Terpinyl acetate*
7	30.957	0.10	*2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester, exo-*
8	32.808	0.02	*Bicyclo[2.2.1]heptane, 2-cyclopropylidene-1,7,7-trimethyl-*
9	33.413	0.03	*cis-.alpha.-Bergamotene*
10	34.245	0.07	*cis-.alpha.-Bisabolene*
11	35.295	1.04	*4a,8-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene*
12	35.655	0.06	*1H-Cyclopropa[a]naphthalene, decahydro-1,1,3a-trimethyl-7-methylene-, [1aS-(1a.alpha.,3a.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*
13	36.287	1.91	*Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trimethyl-4-vinyl-*
14	36.701	1.00	*.alpha.-Maaliene*
15	37.267	0.15	*2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-*
16	38.925	0.19	*Isospathulenol*
17	41.105	0.19	*(1R,3E,7E,11R)-1,5,5,8-Tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene*
18	53.514	0.16	*Tetradecanoic acid*
19	57.627	1.08	*9-Octadecyne*

Продолжение таблицы 1

20	57.980	0.73	*2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-*
21	58.895	0.07	*1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester*
22	59.067	0.16	*1-Tridecyne*
23	60.017	0.29	*7-Octadecyne, 2-methyl-*
24	60.313	0.11	*Oleic Acid*
25	62.462	0.13	*Hexadecanoic acid, methyl ester*
26	64.722	11.72	*n-Hexadecanoic acid*
27	65.172	3.02	*Aspidinol*
28	65.548	2.93	*Ethyl tridecanoate*
29	68.507	2.46	*Succinic acid, tridec-2-yn-1-yl pentafluorobenzyl ester*
30	69.596	0.35	*n-Pentadecanol*
31	69.783	0.29	*6,9-Octadecadienoic acid, methyl ester*
32	70.048	0.39	*.gamma.-Linolenic acid, methyl ester*
33	70.697	1.22	*Phytol*
34	72.414	4.35	*9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-*
35	72.764	10.91	*9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-*
36	73.387	2.25	*Linoleic acid ethyl ester*
37	73.733	1.51	*9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-*
38	74.265	3.36	*Octadecanoic acid*
39	75.693	0.61	*Ethyl 14-methyl-hexadecanoate*
40	84.016	0.22	*2-methyloctacosane*
41	87.951	0.20	*4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide*
42	97.947	0.54	*Hexacosane*
43	99.041	0.38	*Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester*
44	102.160	0.25	*2-Methyltetracosane*
45	110.728	9.53	*6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-*
46	112.472	0.80	*Heneicosanal*
47	116.168	7.04	*Nonacosane*
48	116.836	0.75	*Caryophylla-4(12),8(13)-dien-5.alpha.-ol*
49	117.523	0.17	*9,19-Cyclolanost-24-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-*
50	117.982	0.16	*Squalene*
51	118.353	0.25	*1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(.+/-.)-*
52	123.265	0.84	*Dotriacontane, 1-iodo-*
53	125.248	0.37	*Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*
54	126.718	0.57	*9-Octadecen-1-ol, (Z)-*
55	132.506	11.73	*Tetratetracontane*
56	133.176	2.81	*Vitamin E*
57	137.727	0.23	*Phytol, acetate*
58	144.243	0.66	*Heptacosane, 1-chloro-*

Продолжение таблицы 1

59	150.321	0.88	*Pentadecanal-*
60	151.946	2.53	*.gamma.-Sitosterol*
61	159.606	1.01	*2-Methylhexacosane*
62	163.261	0.80	*30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-*
63	171.542	1.99	*Cholest-4-en-3-one*
64	178.346	0.66	*Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-*
65	190.000	0.88	*Heptacosanal*
66	199.362	0.30	*Betulin*

Согласно расчету структурно-групповой состав экстракта определяется содержанием (масс. % от экстракта): стерины (11.9); спирты (11.0); углеводороды (28.6); кетоны (1.0); альдегиды (2.6); карбоновые кислоты (30.6); эфиры (12.7).

Основу стеринов составляют: *Vitamin E* (23.7), *γ-Sitosterol* (21.3), *Cholest-4-en-3-one* (16.8), *Phytol* (10.3), *Lup-20(29)-en-3-ol, acetate*, (3*β*) (5.6) (масс. % от экстракта).

Карбоновые кислоты на 15.2% представлены предельными и на 16.4% непредельными, с доминированием соединений, содержащих 2 и 3 двойные связи (масс. % от экстракта). В составе углеводородов сумма предельных от C_{25} до C_{44} равна 22.29 (масс. % от экстракта); непредельных с одной тройной связью (C_{13} – C_{19}) – 1.53%, присутствуют также терпены, нафталины, хлор- и йодсодержащие углеводороды.

Основу спиртов составляют: 6,10,14,18,22-*Tetracosapentaen*-2-*ol*, 3-*bromo*-2,6,10,15,19,23-*hexamethyl*-, (*all-E*) – 9.53 (масс. % от экстракта).

Эфиры представлены метиловыми и этиловыми эфирами (12.7) – масс. % от экстракта при преобладании эфиров непредельных кислот.

Следует отметить, что данное исследование посвящено подробному изучению особенностей химического состава и структурной организации соединений н-гексанового экстракта, для которого отсутствуют литературные сведения об их физиологической активности. Однако, определенные предположения в данном направлении можно сделать.

Так, например, н-гексановый экстракт травы репешка обыкновенного обогащен свободными карбоновыми кислотами, а также их метиловыми и этиловыми эфирами при доминировании кислот, содержащих 2 или 3 двойные связи типа линолевой (две связи) и линоленовой (три связи), которые обычно объединяются под названием «полиненасыщенные жирные кислоты». Особую роль играет линоленовая кислота, легко превращающаяся в организме в арахидоновую, и именно ее можно назвать эссенциальной.

Отсутствие данных кислот в организме сопровождается дерматитом, бесплодием, патогистологическими изменениями в почках, снижением сопряженности окисления и фосфорилирования, дыхательного контроля в митохондриях, гиперлипидемией, развитием атеросклероза.

Основная физиологическая роль полиненасыщенных жирных кислот, по-видимому, состоит в их участии в построении клеточных мембран и в синтезе простагландинов. Арахидоновая кислота является необходимым исходным продуктом для биосинтеза всей суммы простагландинов, простациклина, тромбоксанов, лейкотрианов, образующих «каскад арахидоновой кислоты». Они выполняют функции тканевых регуляторов (аутокоидов).

Также, важную физиологическую роль играют стероиды, количество которых 11.91 (масс. % от экстракта), при значительном преобладании винамина *E* и *γ*-ситостерола. Собственно стероидное ядро присутствует в половых и надпочечниковых гармонах, желчных кислотах,холестирине у человека и животных.

Полагают, что главной и, возможно, единственной физиологической функцией витамина *E* является защита эссенциальных ненасыщенных жирных кислотв различных тканях, особенно в печени, от пероксидазного окисления, то есть антиоксидантный эффект. Витамин *E* является элементом биохимической зашиты антиоксидантной системы (включающей также супероксидасистему, глутадион, селен, и др.). Весьма интересным является одновременное присутствие в экстракте витамина Е и полиненасыщенных кислот.

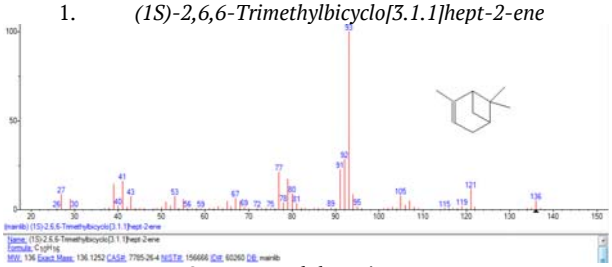
Многие стеролы растений (γ-, β-ситостерол и др.), стероидные и тритерпеновые сапонины имеют стрктурное сходство с холестерином и способны влиять на его обмен в организме человека. Они объясняют противосклеротическое действие стеролов и сапонинов, стимулирование пищеварительной функции, иммунитета, повышение физической и умственной работоспособности, улучшение функций эндокринных желез.

Смесь полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая, арахидоновая и др.) способствует выведению холестерина из организма, обусловливает высокую активность жиро-

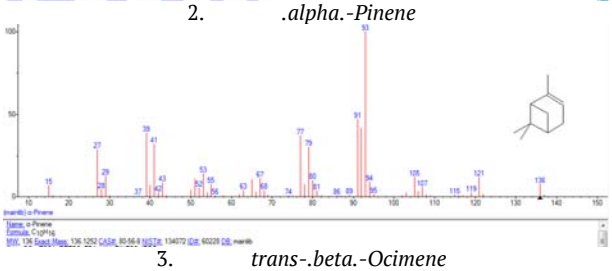
вого обмена как в коже, так и в организме в целом. Наибольшей активностью обладает арахидоновая кислота, но в пищевых продуктах ее мало. Линоленовая кислота в присутствии пиридоксина легко переходит в арахидоновую, но сама линоленовая кислота, распространенная в растениях, малоактивна. Полиненасыщенные жирные кислоты усиливают липотропный эффект холина, повышая иммуностимулирующие свойства.

Структурные формулы идентифицированных соединений приведены на рис.2.

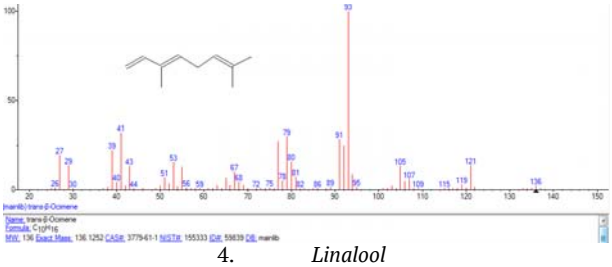
1. *(1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene*



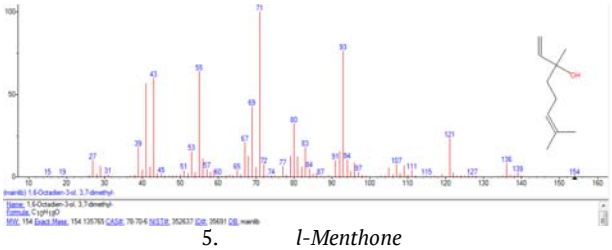
2. *.alpha.-Pinene*



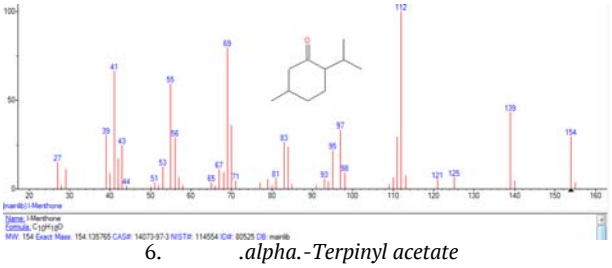
3. *trans-.beta.-Ocimene*



4. *Linalool*

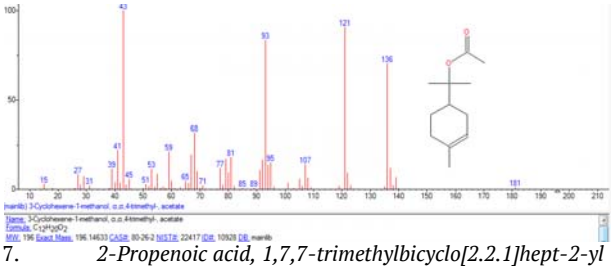


5. *l-Menthone*

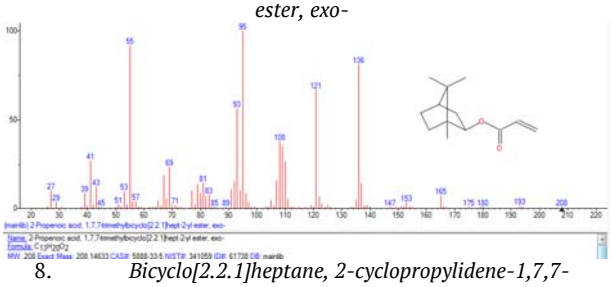


6. *.alpha.-Terpinyl acetate*

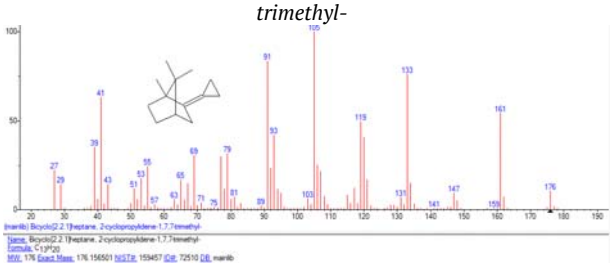
Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений репешка обыкновенного



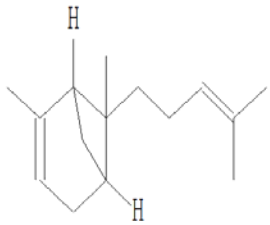
7. *2-Propenoic acid, 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester, exo-*

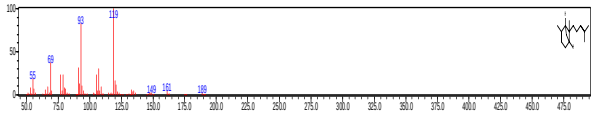


8. *Bicyclo[2.2.1]heptane, 2-cyclopropylidene-1,7,7-trimethyl-*

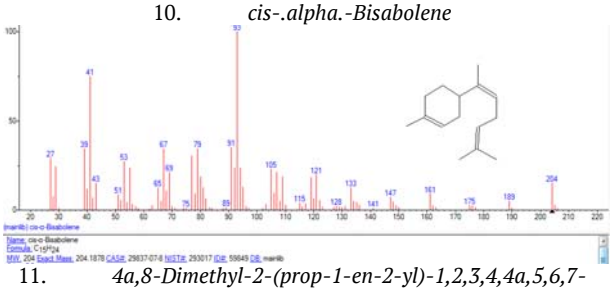


9. *cis-.alpha.-Bergamotene*



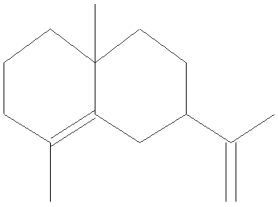


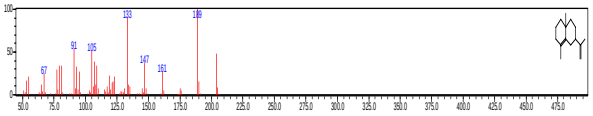
10. *cis-.alpha.-Bisabolene*



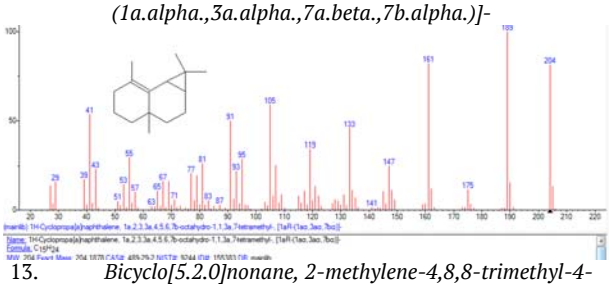
11. *4a,8-Dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydronaphthalene*

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного

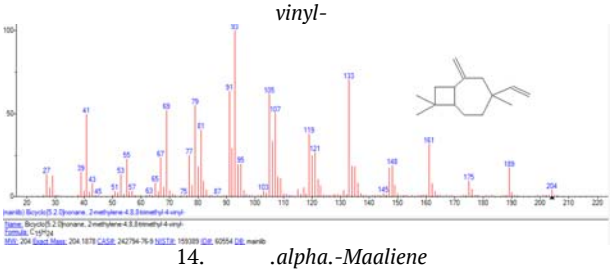




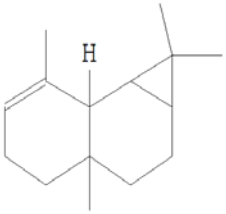
12. *1H-Cyclopropa[a]naphthalene, decahydro-1,1,3a-trimethyl-7-methylene-, [1aS-(1a.alpha.,3a.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*

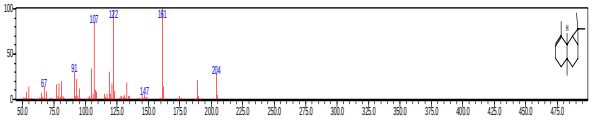


13. *Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trimethyl-4-vinyl-*

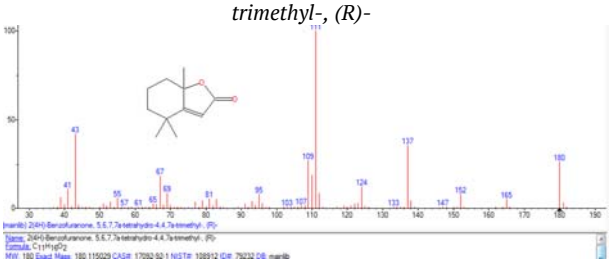


14. *.alpha.-Maaliene*



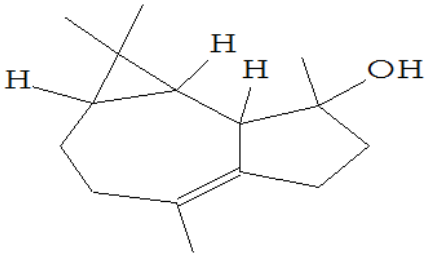


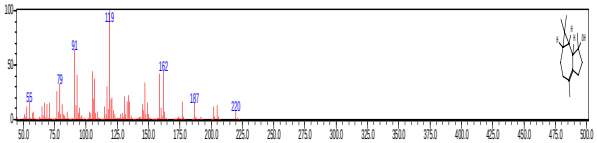
15. *2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-*



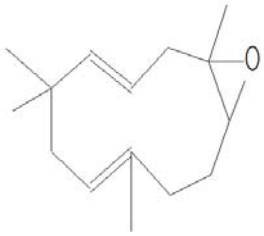
16. *Isospathulenol*

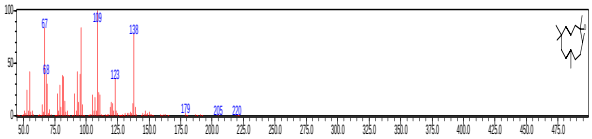
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



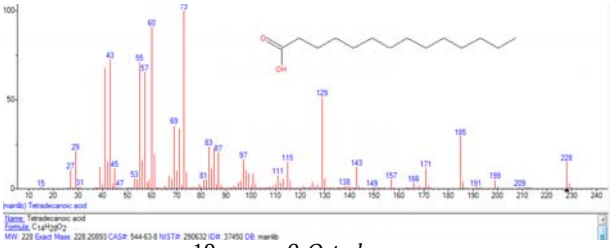


17. *(1R,3E,7E,11R)-1,5,5,8-Tetramethyl-12-oxabicyclo[9.1.0]dodeca-3,7-diene*

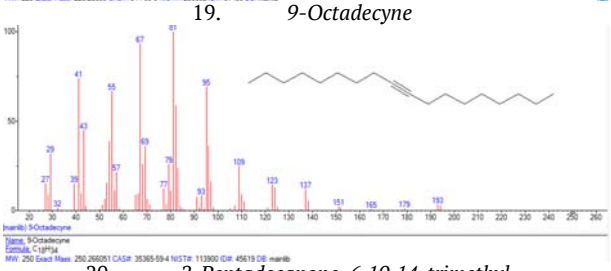




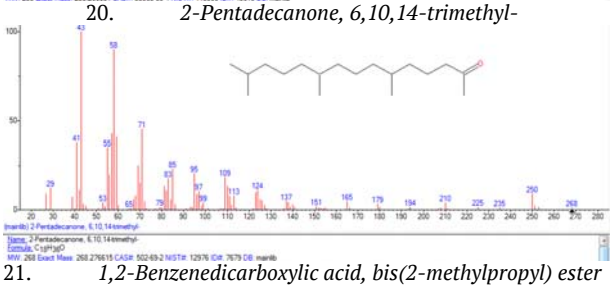
18. *Tetradecanoic acid*



19. *9-Octadecyne*

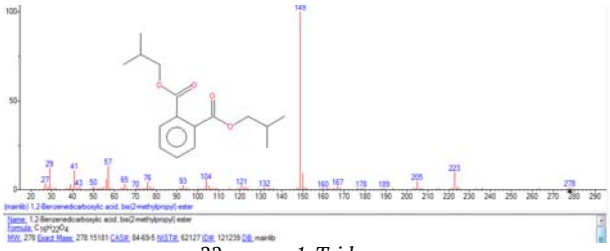


20. *2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-*

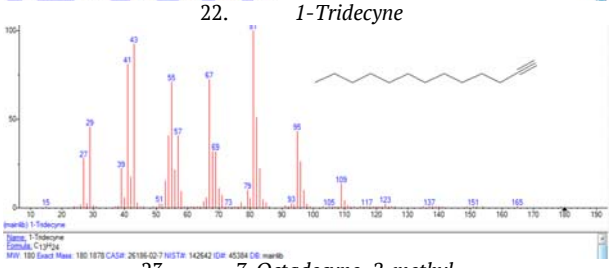


21. *1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methylpropyl) ester*

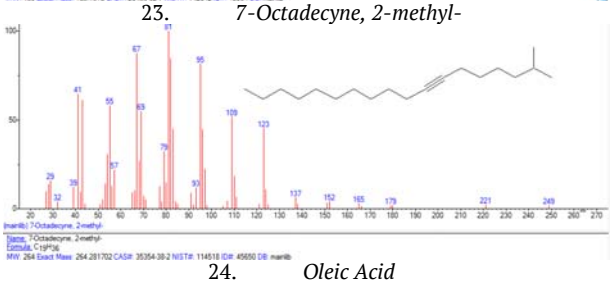
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



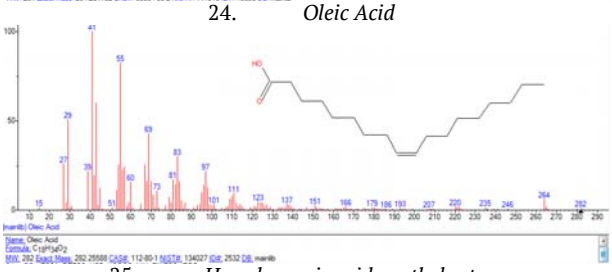
22. *1-Tridecyne*



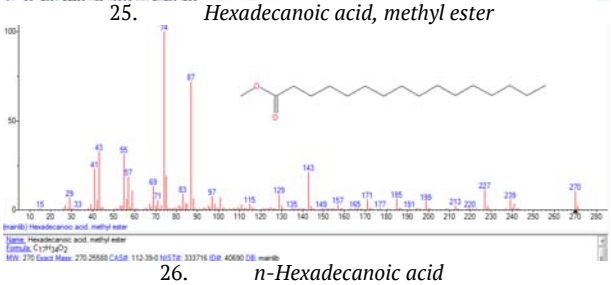
23. *7-Octadecyne, 2-methyl-*



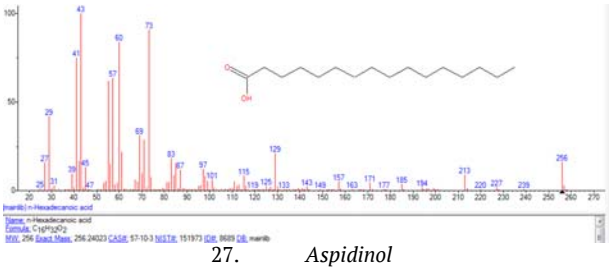
24. *Oleic Acid*



25. *Hexadecanoic acid, methyl ester*

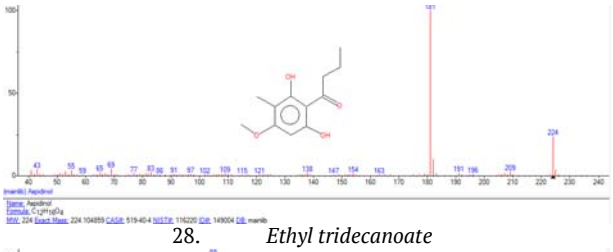


26. *n-Hexadecanoic acid*

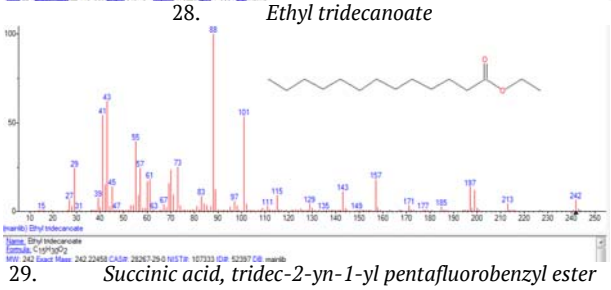


27. *Aspidinol*

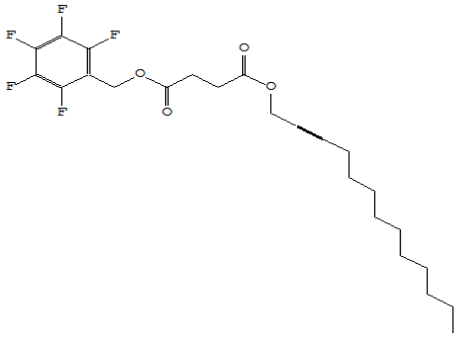
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного

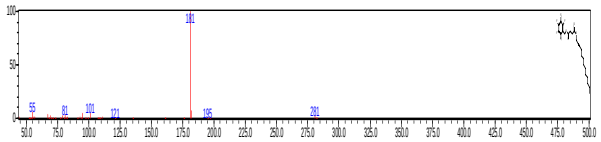


28. *Ethyl tridecanoate*

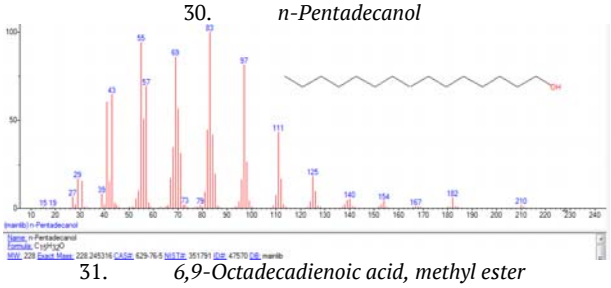


29. *Succinic acid, tridec-2-yn-1-yl pentafluorobenzyl ester*



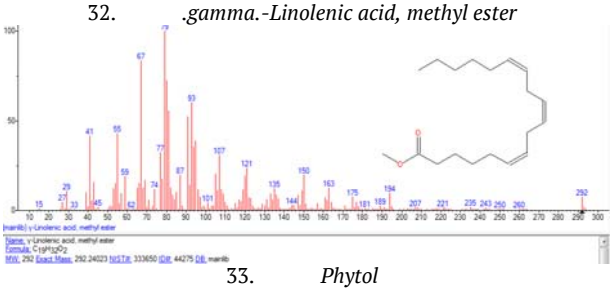


30. *n-Pentadecanol*



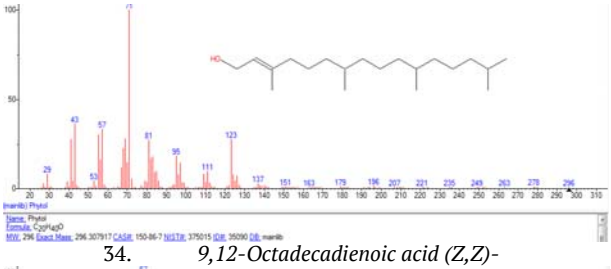
31. *6,9-Octadecadienoic acid, methyl ester*

32. *.gamma.-Linolenic acid, methyl ester*

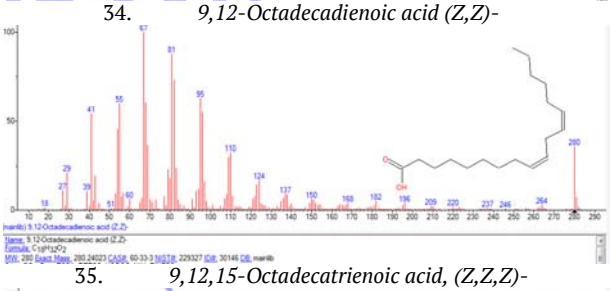


33. *Phytol*

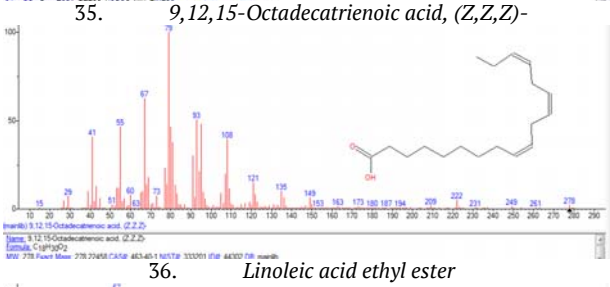
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



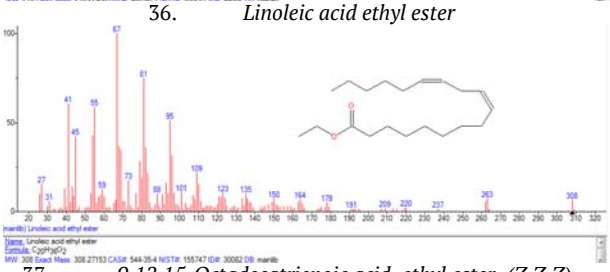
34. *9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-*



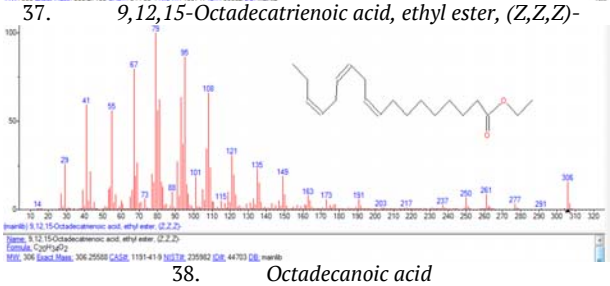
35. *9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-*



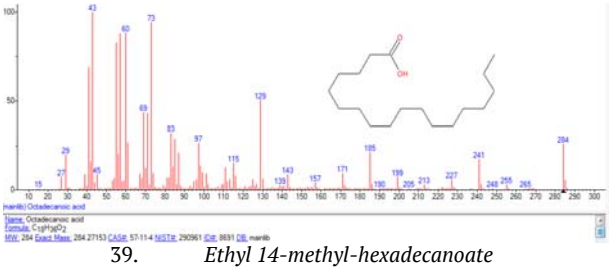
36. *Linoleic acid ethyl ester*



37. *9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-*

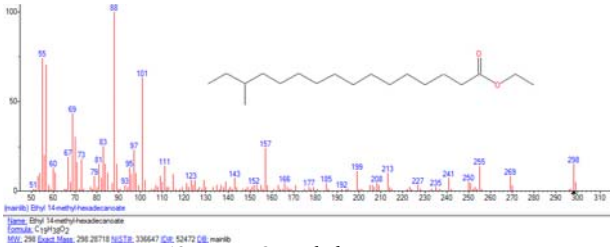


38. *Octadecanoic acid*

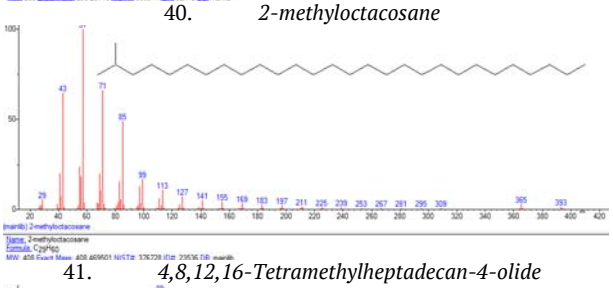


39. *Ethyl 14-methyl-hexadecanoate*

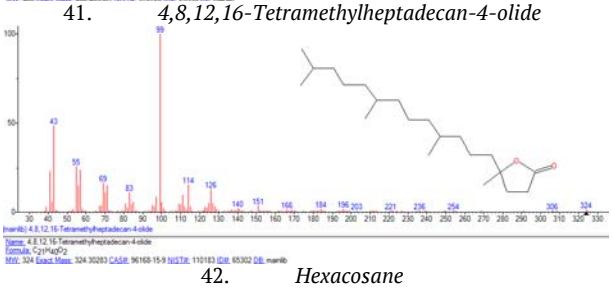
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



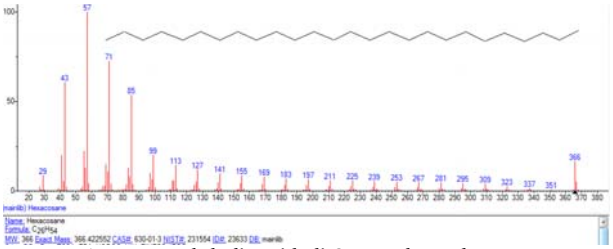
40. *2-methyloctacosane*



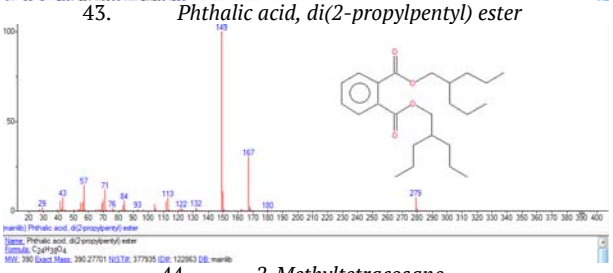
41. *4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide*



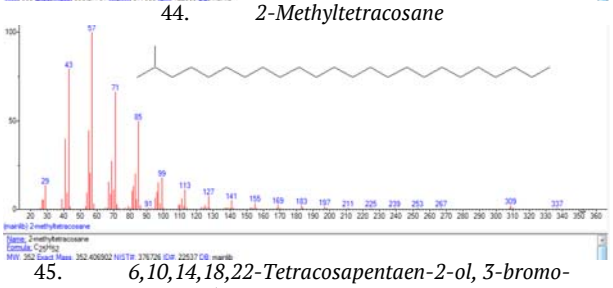
42. *Hexacosane*



43. *Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester*

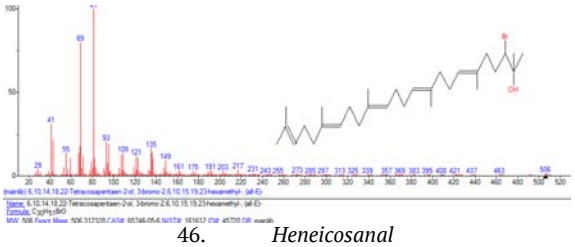


44. *2-Methyltetracosane*

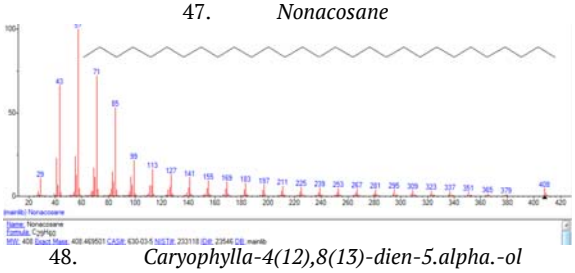


45. *6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-*

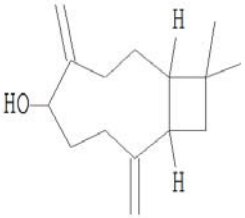
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного

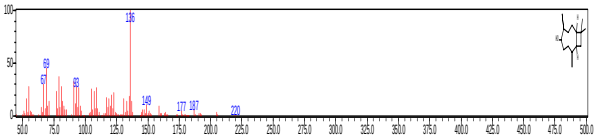


46. *Heneicosanal*
47. *Nonacosane*

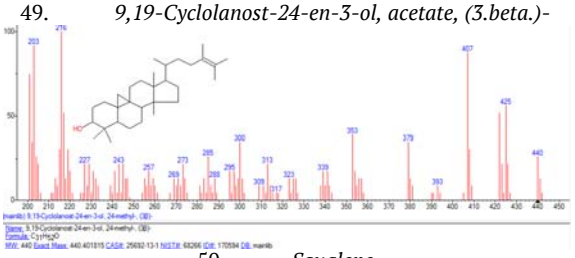


48. *Caryophylla-4(12),8(13)-dien-5.alpha.-ol*

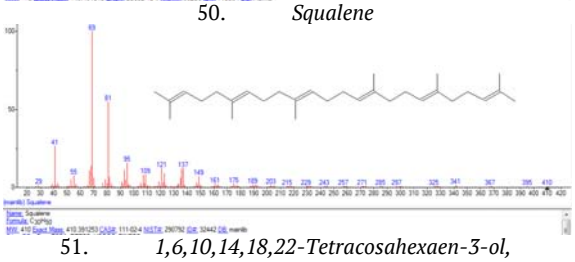




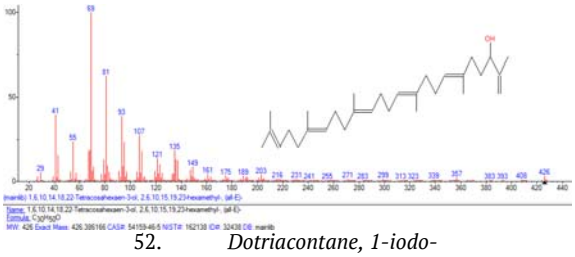
49. *9,19-Cyclolanost-24-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-*



50. *Squalene*

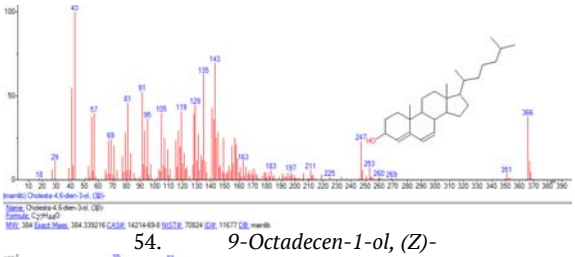


51. *1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-(.+/-.)-*

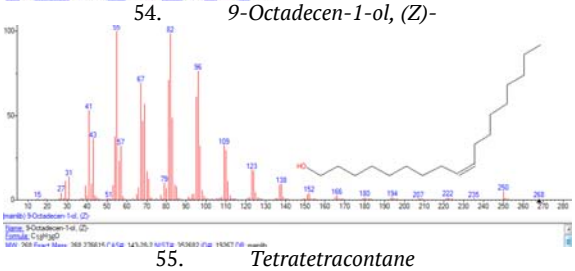


52. *Dotriacontane, 1-iodo-*
53. *Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*

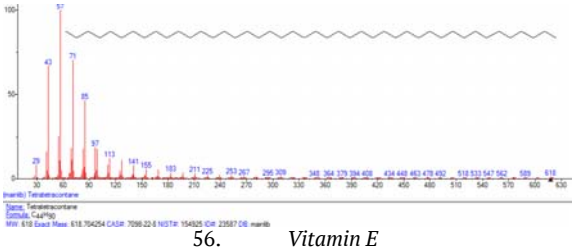
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



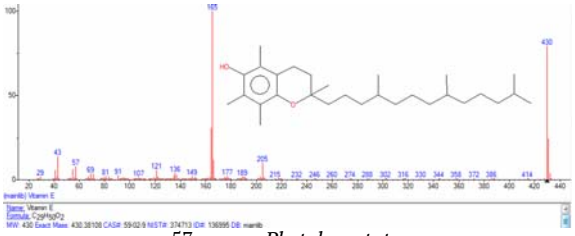
54. *9-Octadecen-1-ol, (Z)-*



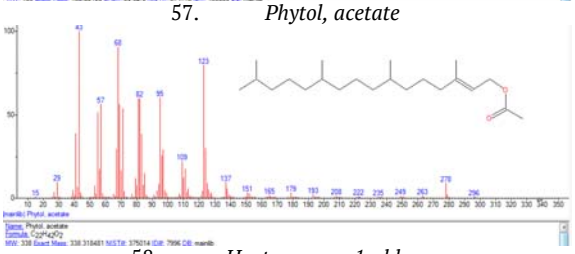
55. *Tetratetracontane*



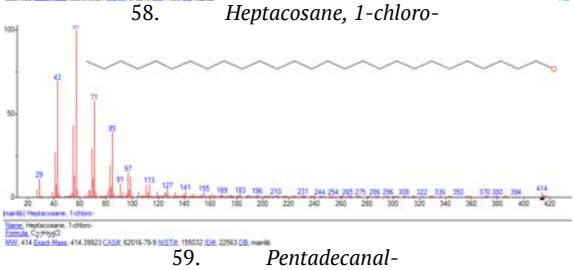
56. *Vitamin E*



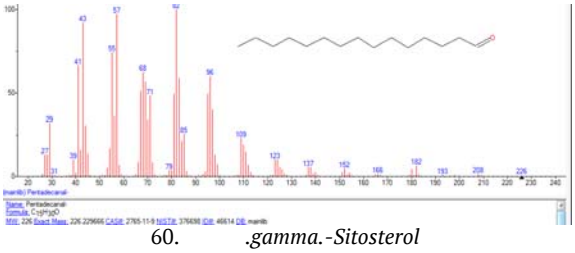
57. *Phytol, acetate*



58. *Heptacosane, 1-chloro-*

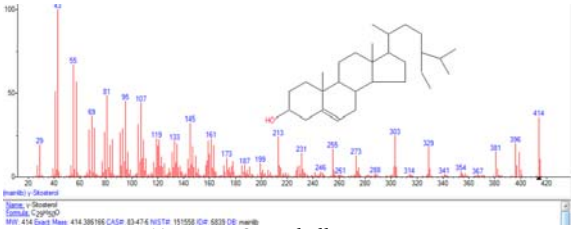


59. *Pentadecanal-*

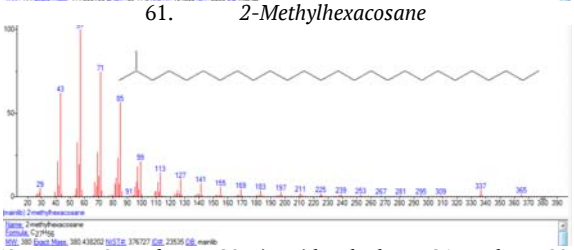


60. *.gamma.-Sitosterol*

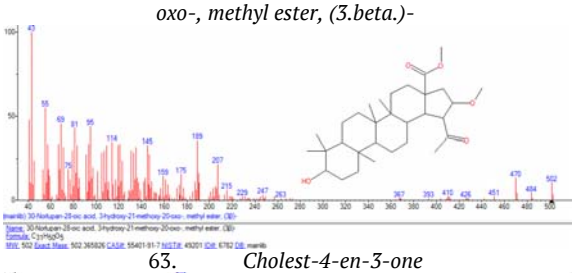
Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



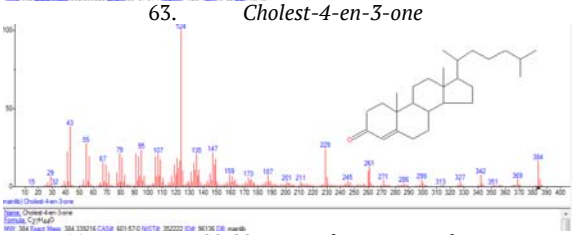
61. *2-Methylhexacosane*



62. *30-Norlupan-28-oic acid, 3-hydroxy-21-methoxy-20-oxo-, methyl ester, (3.beta.)-*

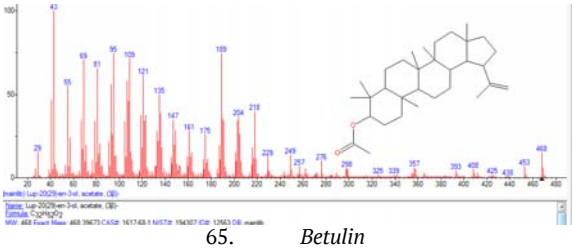


63. *Cholest-4-en-3-one*

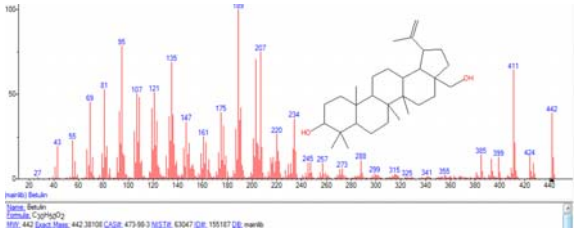


64. *Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-*

Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного



65. *Betulin*



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее Представительных соединений репешка обыкновенного

Выводы:

1. Впервые выполнено подробное исследование н-гексанового экстракта травы репешка обыкновенного методами ИК/Фурье-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии, позволившее идентифицировать в его составе 66 соединений, определить их количественное содержание, рассчитать структурно-групповой состав.

2. Основу экстракта составляют углеводороды, полиненасыщенные карбоновые кислоты, их метиловые и этиловые эфиры, стерины, спирты. Среди карбоновых кислот доминируют полиненасыщенные, которые также участвуют в образовании эфиров. Стерины, в основном: *γ-Sitosterol, Vitamin E, Cholest-4-en-3-one, Phytol*. Углеводороды представлены компонентами с числом атомов углерода от C_{13} до C_{44}, при общем преобладании предельных углеводородов; в незначительном количестве присутствуют терпены, гидрированные нафталины, хлор- и иодсодержащие углеводороды.

3. Сделаны некоторые предположения о роли стеринов, полиненасыщенных карбоновых кислот, их метиловых и этиловых эфиров в отдельных физиологических функциях организма человека.

CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER COMMON AGRIMONY (CHURCH STEEPLES) (ARGIMONIA EUPATORIA L., ROSACEAE)

A.A. KHADARTSEV[**], V.V. PLATONOV[*], G.T. SUKHIKH[***], V.A. DUNAEV[**], D.A. MELYAKOVA[*]

[*] *LLC "Terrapinominvest", Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia*
[**] *Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., d.128, Tula, 300028, Russia*
[***] *National Medical Research Center of Gynecology, Obstetrics and Perinatology named after V.N. Kulakov, Oparin Str., 4, Moscow, 117198, Russia*

Abstract. Chromato-mass spectrometry for the first time studied the chemical composition of the hexane extract of the grass of the common agrimony. The authors identified 66 individual compounds for which mass spectra were obtained, structural formulas, the quantitative content of each of them was determined; the structural group composition of the extract was calculated, according to which its basis is hydrocarbons,

carboxylic acids, sterols, alcohols, ethers. A special feature of n-hexane extract is the high content of *γ-Sitosterola* of vitamin E, polyunsaturated carboxylic acids, which apparently also determine, mainly, the physiological activity of the extract.

Key words: chromato-mass spectrometry, common agrimony.

Литература

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с.

2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.

3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с.

4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. АлмаАта: Наука, 1993. 172 с.

5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии, 2005. 520 с.

6. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.

7. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с

8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. 283 с.

9. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с.

10. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с.

References

1. Balickij KP, Koroncova AP. Lekarstvennye rasteniya i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.

2. Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaya fitoterapiya [Practical herbal medicine]. Seriya «Polnaya ehnciklopediya». Moscow: «OLMA-PRESS»; Sankt-Peterburg: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian

3. Georgievskij VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennyh rastenij [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.

4. Goryaev MI, SHaripova FS. Rasteniya, obladayushchie protivoopuholevoj aktivnost'yu [Plants with antitumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian

5. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremen-noj fitoterapii [Basics of modern herbal medi-cine]; 2005. Russian.

6. Novejshaya ehnciklopediya domashnej mediciny [The newest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.

7. Popov AP. Lekarstvennye rasteniya v narodnoj medicine [medicinal plants In folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.

8. Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal herbal remedies]. Moscow: GEHOTAR–MED; 2002. Russian.

9. Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rasteniya i ih primenenie [Medicinal plants and their application]. Stavropol'; 1973. Russian.

10. Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Medicinal herbs]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:
Хадарцев А.А., Платонов А.А., Сухих Г.Т., Дунаев Г.Т., Мелякова Д.А. Химический состав органического вещества травы репешка обыкновенного (приворот обыкновенный) (Argimonia eupatoria L., семейство розоцветных – Rosaceae) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 127–136.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 137–144
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 137–144

УДК: 616.53-002.282 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16297

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РОЗАЦЕА

Е.В. АГАФОНОВА, Л.С. КРУГЛОВА, М.А. АВАГУМЯН

ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДПРФ,
Мичуринский проспект, д. 6/1, Москва, 119285, Россия
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
ул. Маршала Тимошенко, д.19, с.1А, Москва, 121359, Россия

Аннотация. Патогенез розацеа на сегодняшний день остается до конца не изученным. Остается открытым и обсуждаемым вопрос, как можно объяснить степень тяжести и степень выраженности различных клинических симптомов розацеа у конкретного пациента. Какие механизмы регулируют прогрессирование процесса, приводящее к сочетанию подтипов и тяжелому течению у одних пациентов и проявление заболевания в пределах одного подтипа без тенденции к усугублению у других. ***Цель исследования***: изучить генетические маркеры: сосудистые факторы ангиогенеза: *VEGFrs2010963* (эндотелиальный фактор роста сосудов), *VEGFR2rs2305948, VEGFR2rs1870377* (рецепторы эндотелиального фактора роста сосудов); функции эндотелия *EDN1rs5370* (эндотелин I); *p22phoxrs4673* (*NADPH*-оксидаза); факторы нейрогенного воспаления – серотонинергическая система *HTR2Ars7997012* (рецептор серотонина 2А), *HTR2A rs6313*(рецептор серотонина *2A*) при эритематозно-телеангиэктатическом, папуло-пустулезном и сочетании подтипов розацеа. ***Материалы и методы исследования***. В исследовании участвовали 45 человек, которые в зависимости от клинической картины розацеа были распределены на три группы, сравнение результатов проводилось с 20 здоровыми добровольцами. ***Результаты и их обсуждение***. Так при эритематозно-телеангиэктатическом розацеа у большинства пациентов отмечалось высокое значение шифра аллелей гена *VEGF*, что может свидетельствовать о недостаточности эндотелиальной функции у пациентов с данным подтипом розацеа. Также достоверные результаты были получены при изучении гена *HTR2A (rs 6313)* – у большинства пациентов отмечалось повышение в сравнении с контрольной группой. Данный показатель отражает степень компенсаторных реакций со стороны нейрорегуляции воспалительного процесса и сосудистого компонента при розацеа. В сравнении с папуло-пустулезном розацеа отмечалась аналогичность результатов генетического исследования при их сочетании, что, в свою очередь, свидетельствует о генетической составляющей в предрасположенности к развитию воспалительных фенотипов розацеа. Однако, при сочетании подтипов, наблюдали более часто встречающееся высокое значение шифра аллелей гена *HTR2A(rs7997012)*, который в данном случае, мы можем рассматривать как маркер тяжести процесса.

Ключевые слова: розацеа, генетические маркеры, генетический анализ подтипов, сочетание подтипов.

Введение. *Розацеа* – хроническое заболевание преимущественно центрофациальной локализации, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит сосудистым и иммунным нарушениям. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность *розацеа* составляет около 10% населения Европы [4,9,19,29]. Чаще всего дерматоз встречается у лиц с 1-2 фототипом кожи, однако диагностируется и у азиатов, латиноамериканцев, афроамериканцев и африканцев [5,8,15,18]. Данному заболеванию более подвержены женщины старше 30 лет [9,19].

В 2002 году в рамках экспертного комитета *Национального общества розацеа* (*NRS*) была разработана актуальная классификация, в соответствие с которой выделялись подтипы *розацеа* [32]. Спустя 15 лет, на основании новых данных о патофизиологии болезни, клинического опыта, были внесены изменения в диагностические критерии и классификацию, что в свою очередь отразилось и на подходах к лечению [13,14]. Так помимо подтипов при назначении терапии рекомендуется учитывать степень выраженности (степень тяжести) клинических симптомов, их сочетание (одновременное присутствие к клинической картине сосудистых высыпаний, воспалительных элементов, фиматозных изменений), наличие высыпаний в период ремиссии (стойкая или транзи-

торная эритема, телеангиэктазии) [13,28]. На экспертном совете *ROSCO* в 2016 году были обобщены последние научные данные и предложено классифицировать *розацеа* согласно фенотипическим признакам с выделением основных 4 фенотипов: транзиторная/стойкая эритема и телеангиэктазии, папулы и пустулы, фиматозные изменения, глазные проявления и несколько второстепенных симптомов: жжение и покалывание, отек, ксероз и повышенная чувствительность кожи [24,27].

Углубленное изучение патогенеза привело к более глубокому понимаю патофизиологичексих механизмов развития различных фенотипических признаков *розацеа*. Так, эритема и телеангиэктазии считаются следствием развития первичной нейрососудистой воспалительной реакции, тогда как появление папулопустулезных высыпаний считается следствием сочетания нейрогенного воспаления и нарушений реактивности врожденного и адаптивного иммунитета [33]. Однако, недавние исследования указывают на сочетание патогенетических путей в реализации развития воспалительных и сосудистых реакций при *розацеа* [20,23,35]. Например, фиматозные изменения могут появляться без предшествующей эритемы и воспаления, однако при гистологическом исследовании выявляется воспалительный инфильтрат, а транскриптозный анализ показывает наличие медиаторов воспаления, свидетельствуя о субклиническом течении воспалительного процесса [7,10,30].

На протяжении многих лет обсуждались различные причины развития розацеа. Значительная роль отводится образу жизни пациентов, наличию триггерных факторов (УФО, острая пища, высокие, низкие температуры, стресс). Но данные факторы больше рассматриваются как провоцирующие, нежели чем как этиологические [12]. В других сообщениях говорится о роли микробиоты кожи и нарушении защитной функции эпидермального барьера [31]. В связи с чем большой интерес для изучения представляет собой роль антимикробных пептидов и *Толл-подобный рецептор-2* ассоциированного пути развития *розацеа* [1,2,34,36].

На основании вышеизложенной информации о сложности классификации *розацеа*, в связи с разнообразием и сочетанием клинических признаков, требуется дальнейшее изучение взаимосвязи патогенетических механизмов. Остается открытым и обсуждаемым вопрос, как можно объяснить степень тяжести и степень выраженности различных клинических симптомов розацеа у конкретного пациента. Благодаря каким механизмам происходит прогрессирование процесса, приводящее к сочетанию подтипов и тяжелому течению у одних пациентов и проявление заболевания в пределах одного подтипа без тенденции к усугублению у других.

В связи с этим перспективным является изучение генетической составляющей. Генетическая предрасположенность впервые была показана в ретроспективном исследовании, в котором риск развития заболевания у членов семьи больных *розацеа* был повышен более чем в четыре раза [3], а также сообщения о развитии дерматоза у монозиготных близнецов [21]. Кроме того, недавнее когортное исследование близнецов с *розацеа* обнаружило более высокую корреляцию между монозиготными, чем между гетерозиготными близнецами [6]. В другом исследовании генетический анализ продемонстрировал потенциальную значимость полиморфизма гена глутатион-*S-трансферазы* (*GST*) при *розацеа*, где обнаружены нуклеотидные генотипы *GSTT1* и *GSTM1*, которые были тесно связаны с повышенным риском заболевания [37]. Поскольку *GST* кодирует фермент, необходимый для каталитического восстановления активных форм кислорода (*ROS*), полиморфизм в *GST* может приводить к выраженному окислительному стрессу и влиять на патогенез *розацеа*.

В тоже время, недавнее исследование в рамках полногеномного поиска ассоциаций (*GWAS*) идентифицировали два однонуклеотидных полиморфизма (*SNP*), *rs763035* и *rs111314066*, среди европейцев с *розацеа* [11]. Кроме того, были выявлены три основных аллеля *главного комплекса гистосовместимости* (MHC) 2 класса: *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DQA1* которые также связаны с *розацеа* [16].

В другом исследовании, у пациентов с *розацеа* была обнаружена генетическая предрасположенность к переносу полиморфного варианта *rs3733631* в генах рецептора тахикинина *TACR3*, который близко располагается к локусу гена *TLR2* при *4q25* [17]. Поэтому разумно предположить, что полиморфизм в *TACR3* может быть вовлечен в развитие *розацеа* путем повышения экспрессии *TLR2*. Недавнее современные методы анализа транскриптомных профилей у пациентов с ЭТПР, ППР, ФПР розацеа подтвердили существование определен-

ных генов, характерных для каждого подтипа болезни, хотя наблюдалось также перекрывание генов [25]. Анализ транскриптомных профилей наряду с количественным методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией показал, что клинические подтипы розацеа имеют профили генов, которые отличаются от здоровой кожи. С помощью этого анализа также подтвердилось наличие нейрососудистых и нейроиммунных механизмов развития первых проявлений розацеа, наряду с воспалительными и иммунными [22,26].

Материалы и методы исследования. Целью исследования было изучить генетические маркеры: сосудистые факторы ангиогенеза: *VEGFrs2010963* (эндотелиальный фактор роста сосудов), *VEGFR2rs2305948, VEGFR2rs1870377* (рецепторы эндотелиального фактора роста сосудов); функции эндотелия *EDN1rs5370* (эндотелин I); *p22phoxrs4673* (*NADPH*-оксидаза); факторы нейрогенного воспаления – серотонинэнергическая система *HTR2Ars7997012* (рецептор серотонина 2А), *HTR2A rs6313*(рецептор серотонина 2А) при эритематозно-телеангиэктатическом, папуло-пустулезном и сочетании подтипов *розацеа*. На основании полученных данных определить основные предикторы развития *розацеа* и маркеры тяжести течения заболевания.

Был проведен генетеческий анализ у 45 пациентов, которые были разделены на группы по 15 человек в зависимости от подтипа *розацеа*: 1 группа – пациенты с *эритематозно-телеангиэктатическим подтипом* (ЭТПР), 2 группа – пациенты с *папуло-пустулезным подтипом* (ППР) и 3 группа – пациенты с *сочетанием подтипов* (ЭТПР+ППР). Все пациенты находились на амбулаторном лечении в отделении дерматовенерологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДПРФ г. Москва. Сравнение результатов проводилось с контрольной группой в количестве 20 практически здоровых лиц.

У всех пациентов был проведен буккальный соскоб с последующим генотипированием однонуклеотидных замен в генах *VEGFrs2010963, VEGFR2rs2305948, VEGFR2rs1870377, EDN1rs5370, EDN1rs5370, p22phoxrs4673, HTR2Ars7997012, HTR2A rs6313* в режиме реального времени с использованием конкурирующих *TaqMan*-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий *SNP* (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции *relative fluorescence unit,* (*RFU)* в диапазонах эмиссии красителей *FAM* и *R6G*. Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции – *RFU*). Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (*FAM* либо *R6G*) на 5'-конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ *Taqman*-зондов, коньюгированных с *FAM* или *R6G*; 200 мкМ-ные *dNTP*, амплификационный буфер термостабильную *Taq*-полимеразу – 0,5 ед. акт. /реакц. Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объёме 20 мкл, содержащем 65 мМ *Tris-HCl*, 16 мМ *(NH4)2SO4*; 0,05% *Tween* 20; 3 мМ *MgCl2*., 0.2 мМ *dNTP*, 20-100 нг ДНК, 1 ед. акт.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбальному шифру: 1 – гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»); 2 – гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака; 3 – гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты и их обсуждение. В результате данного исследования были получены различные данные распределения аллелей генов *VEGF; HTR2A (rs6313); HTR2A (rs7997012); VEGR2 (rs1870377); VEGFR2 (rs2305848); EDN1 (rs5370); P22Phox (rs4673)* в зависимости от подтипа *розацеа* (табл.).

Таблица

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов у пациентов с различными подтипами розацеа

	ЭТПР (количество пациентов абс, %) *n*=15			ППР (количество пациентов абс, %) *n*=15			ЭТ+ППР (количество пациентов абс, %) *n*=15			Контроль (количество пациентов абс, %) *n*=20		
	Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ген *VEGF*	2/15	1/15	12/15	0/15	2/15	13/15	1/15	1/15	13/15	18/20	2/20	0/20
	13,3%	6,6%	80%	0%	13,3%	86,6%	6,6%	6,6 %	86,6%	90%	10%	0%
ген *HTR2A (rs6313)*	0/15	1/15	14/15	0/15	0/15	15/15	0/15	0/15	15/15	16/20	4/20	0/20
	0%	6.6%	93,3%	0%	0%	100%	0%	0%	100%	80%	20%	0%
ген *HTR2A (rs7997012)*	7/15	3/15	5/15	4/15	8/15	3/15	3/15	5/15	7/15	16/20	4/20	0/20
	46,6%	20%	33,3%	26,6%	53,3%	20%	20%	33,3%	46,6%	80%	20%	0%
Ген *VEGR2 (rs1870377)*	1/15	2/15	12/15	0/15	5/15	10/15	0/15	3/15	12/15	18/20	2/20	0/20
	6,6%	13,3%	80%	0%	33,3%	66,6%	0%	20%	80%	90%	10%	0%
Ген *VEGFR2 (rs2305848)*	10/15	5/15	0/15	7/15	8/15	0/15	11/15	4/15	0/15	10/20	2/20	8/20
	66,6%	33,3%	0%	46,6%	53,3%	0%	73,3%	26,7%	0%	50%	10%	40%
EDN1 (rs 5370)	1/15	5/15	9/15	2/15	4/15	9/15	1/15	4/15	10/15	8/20	10/20	2/20
	6,7%	33,3%	60%	13,3%	26,6%	60%	6,7%	26,6%	66,7%	40%	50%	10%
P22 (Phox Rs4673)	3/15	9/15	3/15	0/15	0/15	15/15	0/15	0/15	15/15	16/20	4/20	0/20
	20%	60%	20%	0%	0%	100%	0%	0%	100%	80%	20%	0%

Так при ЭТПР при изучении гена *VEGF*: шифр аллеля 3 определен у 12 пациентов (80%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (6,6%), шифр аллеля 1 – у 2 (13,3%) пациентов, что свидетельствует о высоком риске недостаточности эндотелиальной функции у пациентов с данным подтипом *розацеа.* В то время как в контрольной группе у 90% исследуемых данный показатель был в норме. Также достоверные результаты были получены при изучении гена *HTR2A (rs6313)*: у 14 пациентов (93,3%) наблюдался шифр аллеля 3 и у 1 пациента шифр аллеля 2(6,6%) в сравнении с контрольной группой – у 80% норма. Данный показатель отражает степень компенсаторных реакций со стороны нейрорегуляции воспалительного процесса и сосудистого компонента при розацеа. В тоже время при изучении полиморфизма гена *HTR2A(rs7997012)* были выявлены противоположные эффекты: так у 46,6% наблюдался шифр аллеля 1, у 5 пациентов шифр аллеля 3 (33,3%) и у 3 пациентов-шифр аллеля 2 (20%) при норме у 80% в контроле. Изучение экспрессии гена к рецептору эндотелиального фактора роста сосудов – *VEGR2 (rs1870377)* показал у 12 пациентов (80%) шифр аллеля 3, у 2 пациентов-шифр аллеля 2 (13,3%), у 1 пациента-шифр аллеля 1 (6,%). В то время как у 90% здоровых добровольцев (контроль) был выявлен шифр аллеля 1. Наряду с этими данными полиморфизм гена *VEGFR2(rs2305848)* не выявил шифр аллеля 3, в то время как у 66,6% (10 пациентов – шифр алллеля 1), у 33,3% (5 пациенов – шифр аллеля 2). В контроле данный показатель у 50% был в норме и у 40% выялялась мутация. Эти данные свидетельствуют о не специфичности показателя гена *VEGFR2(rs2305848)* при ЭТПР. Ген эндотелина-1 *EDN1 rs5370*, который отвечает за функциональную активность эндотелиальных клеток сосудов и в большей степени регулирует спастическую составляющих вазомоций у большинства пациентов 60% соответствовал шифру аллеля 3 и у 33,3% – шифрп аллеля 2. По сути данный показатель отражает генетическую предрасположенность сосудов кожи к отсутствию антоганистического действия к стойкому расширению сосудов, характерную для *розацеа*. При изучении гена *P22 Phox(Rs4673)*, который играет важную роль в реализации оксидативного стресса и отражает степень адаптивного потенциала функциональных резервов клеток при окислительно-восстановительных реакциях у 9 пациентов (60%) – шифр аллеля 2 и по 20% шаифр аллеля 1и 3, что свидетельствует об умеренном риске развития оксидативного стресса при ЭТПР.

При ППР ген *VEGF*: шифр аллеля 3 определен – у 13 пациентов (86,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (13,3%), шифр аллеля 1 – 0%; Ген *VEGR2(rs1870377*): шифр аллеля 3 определен – у 10 пациентов (66,%), шифр аллеля 2 – у 5 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 – 0%; Что, по видимому, объясняет доминирующую роль сосудистого компонента при *розацеа* и может рассматриваться как предиктор неоангионеза у пациентов с данным заболеванием. В тоже время однонаправленные изменения в экспрессии этих генов (*VEGF, VEGR2 (rs1870377)* наблюдались и у пациентов с ЭТПР, что свидетельствует о ведущей роли сосудистого компонента в патогенезе *розацеа* вне зависимости от подтипа. Кроме этого, у 100% пациентов на-

блюдалась мутация в гене, кодирующем *HTR2A (rs6313)* – шифр аллеля 3, что может говорить о повышенной противовоспалительной активности серотонинэргических рецепторов и являться предиктором развития нейрогенного воспаления. Однонаправленные изменения наблюдались и у пациентов с ЭТПР, но в меньшем проценте случаев, что может рассматриваться как предиктор тяжести течения *розацеа*. Также у 100% пациентов отмечался шифр аллеля 3 по гену *P22 Phox(Rs4673)*, вероятно, вследствие наличия выраженного оксидативного стресса у больных с ППР, когда в клинической картине преобладают воспалительные (папулопустулезные) высыпания. По остальных генам достоверных отклонений выявлено не было.

В сравнении с ППР отмечалась аналогичность результатов генетического исследования при сочетании подтипов (ЭТПР + ППР), что, в свою очередь, свидетельствует о генетической составляющей в предрасположенности к развитию воспалительных фенотипов *розацеа*. Однако, при сочетании подтипов, мы наблюдали более часто встречающееся высокое значение шифра аллелей гена *HTR2A(rs7997012)* (у 7 пациентов-шифр аллеля-3), который в данном случае, мы можем рассматривать как маркер тяжести процесса.

Заключение. В заключение, можно сделать вывод, что существует зависимость в распределении аллелей генов *VEGF; HTR2A (rs6313); HTR2A (rs7997012); VEGR2 (rs1870377); VEGFR2 (rs2305848); EDN1 (rs5370); P22Phox (rs4673)* в зависимости от подтипа *розацеа*. Выявлены шифры аллелей, свидетельствующие о склонности к тяжести процесса. Данные результаты заставляют задуматься о перспективах более углубленного изучения генетических предикторов с целью выявления предрасположенности к развитию более тяжелого течения болезни, своевременному назначению профилактических мер и разработки эффективных комбинированных схем лечения пациентов с *розацеа*.

GENETIC MARKERS OF ROSACEA

E.V. AGAFONOVA, L.S. KRUGLOVA, L.S. AVAGUMYN

Central Hospital with a Polyclinic Department of Presidential Affairs, Michurinskiy Ave., 6/1, Moscow, 119285, Russia
Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Marshal Timoshenko Str., 19/1A, Moscow, 121359, Russia

Abstract. Rosacea pathogenesis has not been fully studied up to this day. The question of elucidative analyses on the matter of severity and visual expressiveness of diverse clinical rosacea symptoms of a particular patient is of current issue. It is of doubt which features regulate the development of the process, provoking the combination of the subtypes and complications as a consequence for some patients, while others remain under influence of a single subtype and absence of worsening tendency. **The research purpose** is to analyze the genetic markers such as: vascular factors of angiogenesis VEGFrs2010963 (vascular endothelial growth factor), VEGFR2rs2305948, VEGFR2rs1870377 (vascular endothelial growth factor receptors); endothelium functions EDN1rs5370 (endothelium 1); p22phoxrs4673 (NADPH-oxidase); factors of neurogenic inflammation - serotonergic system HTR2Ars7997012 (serotonin receptor 2A), HTR2Ars6313 (serotonin receptor 2A) under erythematotelangiectatic(ETS), papulopustular(PPS) and combination of rosacea subtypes(ETS+PPS). **Subjects and Method**. In this study we included 45 patients with rosacea. All patients were divided in three groups according to clinical presentation (ETS, PPS, ETS+PPS). The control group included 20 healthy people. **Results.** Thus, in patients with ETS we received the higher level of the allele f VEGF gene, which might present as evidence for lack of endothelial function in patients with that rosacea type. Moreover, during the study of HTR2A (rs6313) gene, legitimate evidence for an increased level of that gene compared to the control group was gained. These indicators represent the degree of compensating reactions from the perspective of inflammatory process neuroregulation and vascular component under rosacea. Comparison gene levels in patients with PPS and combined subtype of rosacea showed analogous results. Nevertheless, we received the higher level of the allele HTR2A(rs7997012) gene in patients with combined subtypes, which, in this case, might be viewed as a process severity index.

Key words: rosacea, genetic markers, genetic analyses of subtypes, combination of the subtypes.

Литература

1. Терехов И.В., Зилов В.Г., Бондарь С.С., Хадар-

References

1. Terekhov IV, Zilov VG, Bondar' SS, Hadarcev AA.

цев А.А. Состояние рецепторных сигналов сигнального пути в агранулоцитах цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93 (3). С. 23–28. DOI: 10.17116/kurort2016323-28.

Sostoyanie receptornyh signalov signal'nogo puti v agranulocitah cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [The state of signal pathway receptor signals in whole blood agranulocytes of convalescent community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2016;93(3):23-8. DOI: 10.17116/kurort2016323-28. Russian.

2. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А Экспрессия toll- и nod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf (дата обращения 17.09.2016). DOI: 12737/21557.

2. Terekhov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS, Voevodin AA. Ekspressiya toll- i nod-podobnykh retsep-torov, uroven' v mononuklearnykh kletkakh tsel'noy krovi regulyatornykh faktorov protivovirus-noy zashchity i produktsiya interferona pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlu-cheniya chastotoy 1 GGts [Expression the toll- and nod-like receptors, the levels in mononuclear cells whole blood, regulatory factors of antiviral defense and interferon production product under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHZ]. Vestnik novykh meditsinskikh tekh-nologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 11 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2016-3/2-22.pdf. DOI: 12737/21557.

3. Abram K., Silm H., Maaroos H-I. Risk factors associated with rosacea // J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. Vol. 24. P. 565–571.

3. Abram K, Silm H, Maaroos H-I. Risk factors associated with rosacea. J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:565-71.

4. Abrams K., Silm H., Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification // J. Acta Derm Venereol. 2010. Vol. 90. P. 269–273.

4. Abrams K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. J. Acta Derm Venereol. 2010;90:269-73.

5. Al-Dabagh A., Davis S.A., McMichael A.J. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis // J. Dermatol Online. 2014.

5. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. J. Dermatol Online. 2014.

6. Aldrich N., Gerstenblith M., Fu P., Tuttle M.S., Varma P., Gotow E., Cooper K.D., Mann M., Popkin D.L. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins // J. JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151. P. 1213–1219.

6. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, Cooper KD, Mann M, Popkin DL. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins. J. JAMA Dermatol. 2015;151:1213-9.

7. Aubdool A.A., Brain S.D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation // J .Invest Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 33–39.

7. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. J .Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15:33-9.

8. Bae Y.I., Yun S.J., Lee J.B. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype // J. Ann Dermatol. 2009. Vol. 21. P. 243–249.

8. Bae YI, Yun SJ, Lee JB. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. J. Ann Dermatol. 2009;21:243-9.

9. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // J Acta Derm Venereol. 1989. Vol. 69. P. 419–423.

9. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. J Acta Derm Venereol. 1989;69:419-23.

10. Buhl T., Sulk M., Nowak P. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways // J .Invest Dermatol. 2015. Vol. 135. P. 2198–2208.

10. Buhl T, Sulk M, Nowak P. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. J .Invest Dermatol. 2015;135:2198-208.

11. Chang A.L., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., Kiefer A.K., Tian C., Eriksson N.K., Hinds D.A. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study // J. Investig. Dermatol. 2015. Vol. 135. P. 1548–1555.

11. Chang AL, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J. Investig. Dermatol. 2015;135:1548-55.

12. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century // J . Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 69. P. S2–13.

13. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care // J. Cutis. 2013. Vol. 92(5). P. 234–240.

14. Del Rosso J.Q., Gallo R.L., Tanghetti E. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea // J. Cutis. 2013. Vol. 91(suppl3). P. 1–8.

15. Dlova N., Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI // J. Clin Exp Dermatol. 2017. Vol. 42. P. 670–673.

16. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics // J. Exp Dermatol. 2017. Vol. 26. P. 659–667.

17. Karpouzis A., Avgeridis P., Tripsianis G., Gatzidou E. Assessment of tachykinin receptor 3′ gene polymorphism rs3733631 in rosacea // Int. Sch. Res. Not. 2015. Vol. 2015. P. 469402.

18. Khaled A., Hammami H., Zeglaoui F. Rosacea: 244 Tunisian cases // J. Tunis Med. 2010. Vol. 88. P. 597–601.

19. McAleer M.A., Fitzpatrick P., Powell F.C. The prevalence and pathogenesis of rosacea, 2008.

20. Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea // J. Invest Dermatol. 2014. Vol. 134. P. 2728–2736.

21. Palleschi G.M., Torchia D. Rosacea in a monozygotic twin. Australas // J. Dermatol. 2007. Vol. 48. P. 132–133.

22. Schauber J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobialpeptides in skin: alarming and arming keratinocytes // J. Invest Dermatol. 2007. Vol. 27. P. 510–512.

23. Schauber J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response // J. Exp Dermatol. 2008. Vol. 17. P. 633–639.

24. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea // J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 53–62.

25. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea // J. Investig Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 2–11.

26. Steinhoff M., Buddenkotte J., Shpacovitch V., Rat-

12. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. J . Am Acad Dermatol. 2013;69:S2-13.

13. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. J. Cutis. 2013;92(5):234-40.

14. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. J. Cutis. 2013;91(suppl3):1-8.

15. Dlova N, Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI. J.Clin Exp Dermatol. 2017;42:670-3.

16. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. J. Exp Dermatol. 2017;26:659-67.

17. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E. Assessment of tachykinin receptor 3′ gene polymorphism rs3733631 in rosacea. Int. Sch. Res. Not. 2015;2015:469402.

18. Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F. Rosacea: 244 Tunisian cases. J. Tunis Med. 2010;88:597-601.

19. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. The prevalence and pathogenesis of rosacea; 2008.

20. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. J. Invest Dermatol. 2014;134:2728-36.

21. Palleschi GM, Torchia D. Rosacea in a monozygotic twin. Australas. J. Dermatol. 2007;:48:132-3.

22. Schauber J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobialpeptides in skin: alarming and arming keratinocytes. J. Invest Dermatol. 2007;27:510-2.

23. Schauber J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response. J. Exp Dermatol. 2008;17:633-9.

24. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15:53-62.

25. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J. Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15:2-11.

26. Steinhoff M, Buddenkotte J, Shpacovitch V, Rat-

tenholl A., Moormann C., Vergnolle N. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response // Endocr Rev. 2005. Vol. 26. P. 1–43.

27. Tan J., Almeida L., Bewley A. Updating the diagnosis,classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel // J Dermatol. 2017. Vol. 176. P. 431–438.

28. Tan J., Blume-Peytavi U., Ortonne J.P. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes // Br J Dermatol. 2013. Vol. 169. P. 555–562.

29. Tan J., Sch€ofer H., Araviiskaia E. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia the RISE study // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. Vol. 30. P. 428–434.

30. Trivedi N.R., Gilliland K.L., Zhao W. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling // J. Invest Dermatol. 2006. Vol. 126. P. 1071–1079.

31. Weinstock L.B., Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin // J. Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 68. P. 875–876.

32. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea // J. Am Acad Dermatol. 2002. Vol. 46. P. 584-587.

33. Wladis E.J., Iglesias B.V., Adam A.P. Molecular biologic assessment of cutaneous specimens of ocular rosacea // J. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2012. Vol. 28. P. 246–250.

34. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // J. Nat Med. 2007. Vol. 13. P. 975–980.

35. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes // J. Invest Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 688–697.

36. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes // J. Invest Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 688–697.

37. Yazici A.C., Tamer L., Ikizoglu G., Kaya T.I., Api H., Yildirim H., Adiguzel A. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea // J. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2006. Vol. 22. P. 208–210.

tenholl A, Moormann C, Vergnolle N. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. Endocr Rev. 2005;26:1-43.

27. Tan J, Almeida L, Bewley A. Updating the diagnosis,classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. J Dermatol. 2017;176:431-8.

28. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. Br J Dermatol. 2013;169:555-62.

29. Tan J, Sch€ofer H, Araviiskaia E. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia the RISE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:428-34.

30. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. J. Invest Dermatol. 2006;126:1071-9.

31. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. J. Am Acad Dermatol. 2013;68:875-6.

32. Wilkin J, Dahl M, Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J. Am Acad Dermatol. 2002;46:584-7.

33. Wladis EJ, Iglesias BV, Adam AP. Molecular biologic assessment of cutaneous specimens of ocular rosacea. J. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2012;28:246-50.

34. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. J. Nat Med. 2007;13:975-80

35. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J. Invest Dermatol. 2011;131:688-97.

36. Yamasaki K, Kanada K, Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J. Invest Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 688–697.

37. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, Adiguzel A. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. J. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2006;22:208-10.

Библиографическая ссылка:
Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 137–144. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16297

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 145–154
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 145–154

УДК: 616.53-002.282 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16299

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ *РОЗАЦЕА* (обзор литературы)

О.А. ЕГОРОВА

«Лркц Юдино - ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России», ул. Красная, д. 23, с. Юдино, Одинцовский район, Московская область, 143081, Россия

Аннотация. В статье представлены актуальные данные об этиологии и патогенезе розацеа. Описаны физиотерапевтические факторы и их классификация, применяемые для лечения дерматоза, рассмотрены принципы стандартной медикаментозной терапии и их комбинации. Также обсуждены вопросы качества жизни пациентов с розацеа. Представлен анализ эффективности различных физиотерапевтических методов, используемых как на протяжении многих лет, так и современных, включая лазерную медицину. Подчеркнута необходимость комплексного рационального подхода к лечению конкретного пациента, учитывая особенности течения розацеа.

Ключевые слова: розацеа, этиология, патогенез, физические факторы, физиотерапия, лечение, лазерная терапия.

Введение. В последнее время все большее внимание исследователей привлечено к разработке новых физиотерапевтических методик и их комбинаций в лечении кожных заболеваний, которые могут обеспечить комплексное воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза. Разнонаправленность эффектов методов, используемых в терапии *розацеа* объясняется полиэтиологичностью заболевания, сложностью патогенеза, а также разнообразием клинических форм заболевания [16,20,23]. Несмотря на многочисленные методы терапии *розацеа,* по-прежнему остро стоит вопрос о достижении стойкого терапевтического результата, чем может быть оправдана актуальность дальнейшего исследования патогенеза дерматоза и поиска новых сочетанных методик, например, физиотерапевтических, для достижения высоких результатов как в терапии, так и профилактике обострений.

Для лечения заболеваний кожи, в том числе *розацеа*, физические методы в последние годы становятся приоритетными. Необходимо признать, что физиотерапия полностью не может заменить медикаментозное лечение, но сочетая разные методы, можно добиться повышения эффективности проводимой терапии, тем самым, уменьшая фармакологическую нагрузку на организм и оказывая общее оздоровительное воздействие на пациента. Таким образом, физиотерапевтические факторы занимают одну из ключевых позиций при выборе терапии *розацеа*. Обоснованием применения физических факторов в лечении дерматоза является следующее: кожа представляет собой сложный многофункциональный орган, который в свою очередь тесно связан со всеми системами организма; в коже находится огромное количество рецепторов и механизмов, благодаря которым осуществляется связь организма с окружающим миром, именно кожа первой сталкивается с различными воздействиями внешней среды. Исходя из этого, физические методы лечения являются абсолютно приемлемыми для организма, особенно для кожи: срабатывают приспособительные реакции, нормализующие функции кожи как специального органа, тем самым, оказывающие воздействие на обмен веществ в организме [13].

Условное разделение всех физиотерапевтических воздействий, применимых в дерматологической практике, в том числе для лечения *розацеа*, представлено на рис.

Рис. Физические воздействия, применяемые при лечении дерматозов [13]

Для того чтобы лучше понять прицельность терапии розацеа, сочетания методов фармакологической терапии, физиовоздействия и профилактических мероприятий, стоит

упомянуть об основных ключевых моментах, характерных для этого дерматоза, и этиопатогенетических аспектах. При данном дерматозе их великое множество, с каждым годом появляются все больше и больше новых исследований, подтверждающих наличие новых этиологических и патогенетических факторов или опровергающих уже имеющиеся на сегодняшний день. Этот момент осложняет выбор метода терапии или их сочетания, и требует от врачей-дерматологов глубоких познаний в механизмах развития *розацеа*.

Розацеа (розовые угри) – хроническое заболевание кожи лица, воспалительного характера, неинфекционной природы, характеризующееся полиэтиологичностью и стадийностью клинических проявлений, частыми эпизодами покраснения, телеангиэктазиями, персистирущей эритемой. При дальнейшем прогрессировании заболевания отмечается воспаление, пустулы, папулы и редко узлы. В более запущенных случаях может развиваться *фима*. *Розацеа* наиболее часто встречается у лиц среднего возраста, что соответствует пику социальной и физической активности [3,7]. Этот патологический процесс часто принимает персистирующий, устойчивый к терапии характер. Локализация процесса на лице является основным фактором снижения качества жизни и важнейшим звеном нарушений межличностной и социальной коммуникации. Именно по этой причине дерматоз оказывает существенное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов. Пациенты оказываются социально дезадаптированы, ситуация осложняется хроническим стрессом и психовегетативными нарушениями, а косметические дефекты на лице поддерживают психотравмирующую ситуацию, что влечет за собой целый ряд проблем [7,25,27,28,30].

Многие авторы связывают возникновение *розацеа* с ангионеврозом, нарушениями в дермальном матриксе, действием микроорганизмов, генетической предрасположенностью [36], нарушением функции желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, эндокринной и нервной, изменением иммунного статуса [24]. Необходимо отметить множество тригерных факторов, способствующих развитию розацеа: фототип кожи, воздействие УФ-излучения, частые стрессы, длительное воздействие высоких или низких температур, курение, острая и горячая пища, некачественная косметика, тяжелый физический труд [37,38,43].

Учитывая последние научные данные, розацеа можно рассматривать как ангионевроз, преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва. Основными в патогенезе можно выделить следующие нарушения: нейровегетативные, сосудистые и иммунные, к результатам взаимодействия которых можно отнести воспаление, неоангиогенез, оксидативный стресс, изменения в соединительной ткани дермы, нарушение барьерной функции кожи, микроорганизмы. Таким образом, триггеры способствуют возникновению цепочки нейрогенных реакций, которые вызывают вазодилатацию, активацию факторов врожденной иммунной системы (антимикробные пептиды) и системы адаптивного иммунитета (провоспалительные и противовоспалительные цитокины), что неизбежно ведет к развитию воспаления, а, следовательно, к повышению чувствительности кожи. У пациентов с *розацеа* отмечается аномальный уровень различных протеинов, которые могут спровоцировать противовоспалительные механизмы и вызвать сосудистые нарушения, к которым можно отнести повышение активности *клеточных образ-распознающих рецепторов* (*PRRs*), *Толл-подобные рецепторы типа 2* (*TLR2*). Активируясь в эпидермисе и в клеточных инфильтратах в дерме, они воздействуют на кератиноциты, *сверхпродукцию калликреина сериновых протеаз* (*KLK5*), *аномальные формы кателицидина* (*LL-37*), повышение уровня цитокинов и хемокинов, связанных с *калликреин сериновыми протеазами* – ФНО-α и ИЛ-1, повышенную активность нейрососудистых рецепторов (в том числе, *TRPV*) и высвобождение нейромедиаторов.

В последние годы большое внимание уделяется именно роли кателицидинов в развитии *розацеа*. Кателицидины – семейство многофункциональных белков, которые обеспечивают первичную защиту против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путем непосредственного воздействием на эндотелиоциты и иммунитет кожи. У больных *розацеа* в коже лица в 10 раз повышен уровень кателицидинов и в 10 000 раз повышен уровень протеаз в роговом слое, которые активируют кателицидины.

Стоит упомянуть о роли клеща *Demodex*, который до недавнего времени играл одну из ведущих ролей в патогенезе *розацеа*. Но иссле-

дования последних лет доказали, что его роль не первична, а увеличение количества колоний является всего лишь следствием повышения местной температуры на поврежденном участке, который становится благоприятной средой для обитания и размножения данных микроорганизмов. Присутствие на коже значительного количества клеща может негативно сказываться на развитие заболевания и препятствовать благоприятному ходу лечения, поэтому необходимо учитывать данный момент при составлении схемы терапии, чтобы не допустить замкнутого круга.

Важным аспектом патогенеза розацеа является повышенная чувствительность кожи, что обусловлено повышением *трансэпидермальной потери воды* (ТЭПВ), уменьшением гидратации кожи, активацией нервных окончаний (*P*-субстанция) и проявлением чувства стянутости, повышенной чувствительностью к наружным препаратам [15].

Клинические проявления *розацеа* многообразны, варьируются в зависимости от стадии заболевания, течения. Для начала болезни характерно: цианоз или эритема, часто отмечается наличие телеангиэктазий, повышенная чувствительность кожи. В дальнейшем, при отсутствие адекватной терапии и мер профилактики к имеющейся симптоматике добавляются папулы и пустулы, не проходящие долгое время. К крайним проявлениям *розацеа* относятся крупные воспалительные узлы, фурункулоидные инфильтрации, а также гиперплазия ткани [2,15,44].

Огромный выбор методов терапии *розацеа* определяется разнообразием этиопатогенетических факторов, многочисленными клиническими формами, стадией заболевания. Лечение больных данным дерматозом весьма затруднительное, так как применение любого из предлагаемых в настоящее время методов лечения в виде монотерапии не приводит к полному выздоровлению, а способно лишь оказать временный эффект. Многие факторы этиологии и патогенеза не до конца изучены. Отсутствие универсального действенного метода терапии *розацеа* в очередной раз доказывают необходимость дальнейшей разработки новых подходов в лечении, используя при этом физиотерапевтические факторы.

История лечения болезней кожи физическими и природными факторами прослеживается на протяжении нескольких тысячелетий. Первое историческое свидетельство о благоприятном действии на кожу сульфидных вод и сульфидных грязей относится к VIII веку до н.э. С давних пор целебные свойства грязей нашли свое применение не только для лечения кожных болезней, но и в качестве косметических средств. Жюль Вульфранк-Жерди еще в 1838 г. написал работу «Болезни кожи, вылечиваемые термальной водой Урьяж». Это был первый труд, имеющий научное обоснование терапевтических свойств хлоридно-натриевой воды, обогащенной кремнием, оказывающей благоприятное воздействие на кожу [18,33].

При выборе методов лечения необходимо учитывать коморбидность для *розацеа* [24]. Сопутствующие патологии и фоновые заболевания при дерматозе требуют от врачей дерматологов и смежных специалистов повышенного внимания, так как течение и прогрессирование *розацеа* тесно связано с общим состоянием организма. Помимо классического лечения коморбидных патологий целесообразно рекомендовать санаторно-курортное лечение. Тысячелетний опыт в курортологии, современные аппаратные методики и методы составляют основу грамотного физиотерапевтического лечения, как сопутствующих заболеваний, так и розацеа. Помимо местного воздействия на кожу, курортное лечение положительно влияет на весь организм в целом, обеспечивая более стойкий лечебный эффект. Терапия природными факторами, оказывающими в большей степени общее воздействие на организм, может быть использована как этап восстановительной терапии, для профилактики обострений. Для выбора лечения необходимо учитывать клиническое течение *розацеа* [11,17,19].

Помимо естественных физических факторов в терапии *розацеа* активно применяются искусственно созданные природные факторы, оказывающие местное физиотерапевтическое воздействие. К преимуществам физических методов лечения над фармацевтическими можно отнести следующие:

– возможность применения при непереносимости медикаментозной терапии;

– адекватное физиологическое действие для организма;

– отсутствие тахифилаксии;

– снижение медикаментозной нагрузки;

– отсутствие побочных эффектов;

– опосредованно влияют на все системы организма [14].

Клинические рекомендации по терапии больных *розацеа*, включают следующие рекомендации: устранение или уменьшение влияния провоцирующих факторов, использование фотозащиты кожи, специализированный уход за кожей [5,22].

Медикаментозная терапия *розацеа* состоит из антибиотиков, метронидазола, низких доз изотретиноина, применения наружных средств различных групп в зависимости от подтипа *розацеа*. Среди антибиотиков самыми эффективными при данном дерматозе остаются тетрациклины, лечение ими, как правило, длительное, до 12 недель, что часто влечет за собой развитие побочных эффектов (кандидоз, нарушение пигментации зубов и кожи). В настоящее время также используют макролиды [9,10,21].

Как было указано выше, роль клеща *Demodex* в развитии *розацеа* неоднозначна. Несмотря на это, в стандарты лечения в нашей стране входит применение метронидазола курсом до 8 недель, что также провоцирует побочные явления (головные боли, сухость во рту, аллергические реакции, тошноту). Альтернативой является метронидазол в виде 1% геля для наружного применения [1,10,21]. В последнее время для лечения тяжелых форм *розацеа* применяются противовоспалительные препараты (ивермиктин) и синтетические ретиноиды, оказывающие противовоспалительное действие и положительное влияние на процессы дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса и сальных желез, длительностью курса 4-6 месяцев [1,9,10,21,41].

Современные топические препараты чаще применяются в виде кремов или гелей, в состав которых входят: ивермиктин 1%, азелаиновая кислота, метронидазол 0,75% и 1%, адапален 0,1%. В последние годы, клиническое подтверждение положительного эффекта терапии папулопустулезной формы *розацеа* получил 1% крем пимекролимуса, производный макролактама аскомицина, селективно ингибирующий продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из *Т*-лимфоцитов и тучных клеток. Доказано, что использование данного препарата позволяет получить клиническую ремиссию у 82% пациентов [8,42].

Исходя из данных различных исследований российских и зарубежных ученых, более стойкого клинического эффекта можно добиться при использовании комбинированных методов терапии, сочетая обязательный ежедневный уход за кожей, фармацевтические препараты и физиотерапевтические факторы как общего действия, рассмотренные выше, так и местного. К последним можно отнести:

– криотерапию, ежедневно или через день, до полного отшелушивания независимо от стадии розацеа. Эффект: противовоспалительный, сосудосуживающий, противопаразитарный [1,10].

– электрофорез 10-30% раствором ихтиола 2-3 раза в неделю, с лидазой 2-3 раза в неделю, 10-15 сеансов на курс. Эффект: противовоспалительный, рассасывающий, противоотечный [10].

– электрокоагуляцию, дермабразию. Относятся к деструктивным методикам, применяется при папулопустулезной, кистозной и узловатой формах *розацеа*, но, к сожалению, имеют недостатки (послеоперационное инфицирование, лейкодерма, формирование эпидермальных кист и рубцов) [1,10,21].

– микротоковую терапию. Процедуры проводятся 2-3 раза в неделю, от 3 до 10 на курс в зависимости от клинического течения *розацеа*. Эффекты: активизация внутриклеточных метаболических процессов, лимфодренирующий, улучшение микроциркуляции, регенерирующий. Микротоковая терапия способна восстанавливать барьерную функцию эпидермиса при дерматозе [12].

– озонотерапию. Методики применения различны, к ним относятся мезоозонотерапия, малая аутогемотерапия, метод озоновых камер, аппликации озонированного оливкового масла. Характеристики и эффекты данного физического фактора, действующие на патологические процессы и происходящие при *розацеа* подтверждают целесообразность озонотерапии, но требуют дальнейших исследований в данной сфере [4].

Многие из этих методов постепенно теряют свою актуальность, так как при частом развитии побочных явлений, эффективность их значительно меньше по сравнению с лазерными технологиями [6]. Исследования последних лет показали, что лазеротерапия – наилучший метод, обеспечивающий наиболее продолжительный и эффективный результат лечения *розацеа* [6,35]. Энергетические характеристики лазера можно поделить на низкоэнергетические с плотностью мощности менее 100 мВт/см^2 и высокоэнергетические с плотностью

мощности более 10 Вт/см^2. Мощность лазера напрямую влияет на фотобиологические эффекты, которые он вызывает. *Низкоинтенсивное лазерное излучение* (НЛИ) сопряжено с фотохимическими реакциями [26,40].

Фототермические эффекты *высокоинтенсивного лазерного излучения* (ВЛИ) вызывают локальную деструкцию ткани в виде фотодинамического действия, фотокоагуляции или фотоабляции [22]. Избирательное действие ВЛИ объясняется теорией *селективного фототермолиза* (СФТ), согласно которой для повреждения или разрушения целевого хромофора необходимо, чтобы коэффициент поглощения мишени и окружающей ткани максимально различался, а продолжительность импульса была меньше или равна времени термической релаксации [22].

СФТ позволяет воздействовать на ткани-мишени, практически не повреждая окружающие ткани. Хромофором, на который направлено воздействие при терапии сосудистых образований, является оксигемоглобин [6]. Наибольшее поглощение излучения оксигемоглобином происходит при длине волны 18, 542, 577 нм. В результате поглощения оксигемоглобином лазерного излучения сосуд подвергается воздействию энергии и коагулируется [6].

Для лечения сосудистой патологии кожи применялись различные виды лазера. В 1970 г. большим достижением лазеротерапии в лечении сосудистых образований стал аргоновый лазер с длиной волны 488 и 514 нм, но ввиду таких последствий, как образование рубцов и депигментаций, данный метод потерял свою актуальность [6]. Сегодня для лечения телеангиэктазий на лице лучше использовать длинноволновые (577 и 585 нм) лучи и *импульсный лазер на красителях* (ИЛК) (585 нм) с низкой плотностью энергии 1,5 Дж/см^2 или 3,0 Дж/см^2. За один сеанс осуществляют один проход, процедуры проводят один раз в неделю курсом 3-4 сеанса [9,22,34]. Длина волны 595 нм лучше проникает в ткани по сравнению с 585 нм, но степень поглощения излучения оксигемоглобином уменьшается после 585 нм. По этой причине для увеличения глубины проникновения ИЛК с длиной волны 595-600 нм требуется дополнительное повышение плотности потока излучения на 20-50% по сравнению с ИЛК с длиной волны 585 нм [6].

Улучшение клинической картины *розацеа* могут быть достигнуты наложением импульсов с меньшей плотностью светового потока, но с большей длительностью, что позволяет также избежать появления пурпуры после лечения. По данным Дж. Голдберга (2010) степень очищения кожи после одного сеанса лечения увеличилась с 67% при использовании неперекрывающихся импульсов до 87% после применения методики наложения импульсов. Осложнения после лечения ИЛК встречаются крайне редко [6]. Последние исследования доказали терапевтическую результативность ВЛИ с длиной волны 578 нм, которая составляет при эритематозно-телеангиэктатической форме 88%, при папулезной – 83,7%, при пустулезной – 76,3%, при инфильтративно-пролиферативной – 62,7%. Спустя три года результат лечения сохраняется у 21% пациентов [29].

Однако, по мнению Потекаева Н.Н. и Кругловой Л.С. (2012), при телеангиэктазийной стадии болезни показан метод лазерной бесконтактной коагуляции с помощью диодного или неодимового лазера. По мнению авторов, в лечении розацеа также эффективны генераторы интенсивного импульсного света (*Intense Pulsed Light, IPL*) с длиной волны 500–1200 нм и максимумом эмиссии в диапазоне 530-700 нм. При поверхностных телеангиэктазиях диаметром до 0,3 см действенный эффект отмечен при длине волны 530-600 нм (желто-зеленый спектр) [22,32]. Несмотря на то, что излучение с большой длиной волны проникает глубже, уровень поглощения энергии оксигемоглобином уменьшается. Поэтому для компенсации снижения абсорбции энергии требуется увеличение плотности потока излучения, что и применяется в данном типе устройств. Таким образом, эффективно нагреваются как поверхностные, так и глубоко расположенные сосуды, размер пятна, образуемого излучением, также достаточно велик. Другим вероятным преимуществом *IPL* является то, что энергия лазерного излучения доставляется к ткани-мишени с помощью импульса большей длительности. Это ведет к более равномерному нагреванию, коагуляции всего патологически измененного сосуда [6,31,34].

Существуют и другие системы, использующиеся для лечения сосудистых образований. Это: *калий-титанил-фосфатный* (КТФ) лазер, длинноимпульсный *лазер на алюмоиттриевом гранате с неодимом* (*Nd: YAG*), длинноимпульсные лазеры на александрите (755 нм) и диодные лазеры (800, 810, 930 нм).

Их действия отличаются глубиной проникновения, каждый имеет особенности использования, свои плюсы и минусы [6,16].

Современное лазерное лечение *розацеа* заключается в комбинации различных лазерных методов. Оптимизировать клинический результат и уменьшить риск побочных эффектов возможно при сочетанном применении фракционного неселективного лазера и *IPL*; углекислотного (CO_2) лазера и радиочастотной (*Radio Frequency, RF*) технологии, лазера и *фотодинамической терапии* (ФДТ) [32,39].

При инфильтративно-продуктивной стадии *розацеа* показаны деструктивные методы лечения. В данной ситуации назначают лазерную абляцию с целью удаления гипертрофированной ткани, например при ринофиме [3]. Абляцию проводят до достижения уровня сальных желез. При этом возможно использование импульсного CO_2-лазера или фракционного эрбиевого (*Er: YAG*) лазера с модулированным импульсным режимом [23]. Применение данных типов лазеров остается «золотым» стандартом аблятивных процедур, являясь альтернативой традиционному хирургическому подходу к этой проблеме [1,9]. При всех формах *розацеа* показаны курсы низкоэнергетического лазерного воздействия, которое проводят через день (6 процедур), среднее время воздействия составляет 25 минут [22]. Исходя из вышесказанного, даже учитывая некоторые ограничения, лазеры и устройства с источником света, являются первостепенными в выборе лечения поражений кожи, в том числе, при *розацеа*.

В современной медицине, имея безграничные возможности выбора методов лечения, необходимо учитывать огромное количество нюансов, касаемых как самих методов лечения, так и особенности течения розацеа у конкретного пациента, беря во внимание соматическое состояние больного. Появление технологий последнего поколения не исключает классическую терапию, направленную на лечение, профилактику, предупреждение рецидивов болезни. *Розацеа* – сложное заболевание, с обширными патогенетическими и этиологическими аспектами. Для борьбы с дерматозом специалисты должны брать во внимание весь арсенал терапии, включая физиотерапевтические факторы, как общего, так и местного действия, продолжать исследовать новые методы и их комбинации.

PHYSIOTHERAPY FACTORS FOR ROSACEA

O.A. EGOROVA

"Lrkc Yudino-FGBU " NMIC RK ", Krasnaya st., 23, Ministry of Health of Russia ", Yudino, Odintsovo district, Moscow Region, 143081, Russia

Abstract. The article presents current data on the etiology and pathogenesis of rosacea. Physiotherapeutic factors and their classification used for the treatment of dermatosis are described, the principles of classical therapy and their combination are mentioned. It also reflects the role of rosacea in disturbing the social life of patients. A review of physiotherapeutic methods used both for many years and modern, including laser medicine, is presented. The need for an integrated rational approach to the treatment of a particular patient, taking into account the peculiarities of the course of rosacea, is emphasized.

Key words: rosacea, etiology, pathogenesis, physical factors, physiotherapy, treatment, laser.

Литература

1. Адаскевич В.П. Актуальная дерматология. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 306 с.

2. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2006. С. 345–351.

3. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. 160 с.

References

1. Adaskevich V.P. Aktual'naya dermatologiya [Actual dermatology]. N.Novgorod: Izd-vo NGMA; 2000. Russian.

2. Adaskevich VP, Kozin VM. Kozhnye i venericheskie bolezni [Skin and venereal diseases]. Moscow: Med. lit.; 2006. Russian.

3. Adaskevich VP. Akne vul'garnye i rozovye [Acne vulgar and pin]. N. Novgorod: Izd-vo NGMA; 2005. Russian.

4. Биткина О.А. Научное обоснование применения медицинской озоно-кислородной смеси для лечения розовых и вульгарных угрей на основе динамики показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и окислительной модификации протеинов: Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. М., 2010. 5 с.

4. Bitkina OA. Nauchnoe obosnovanie primene-niya medicinskoj ozono-kislorodnoj smesi dlya lecheniya rozovyh i vul'garnyh ugrej na osnove dinamiki pokazatelej perekisnogo okisleniya lipidov, antioksidantnoj zashchity i okislitel'-noj modifikacii proteinov [Scientific substantiation of the use of medical ozone-oxygen mixture for the treatment of pink and vulgar acne based on the dynamics of lipid peroxidation, antioxidant protection and oxidative modification of proteins]. Moscow; 2010. Russian.

5. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Родина Ю.А., Григорьева А.А. Розацеа: новые подходы к старым проблемам // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 2. С. 33–39.

5. Volkova EN, Osipova NK, Rodina YUA, Grigor'eva AA. Rozacea: novye podhody k starym problemam [Rosacea: new approaches to old problems]. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskih boleznej. 2010;2:33-9. Russian.

6. Голдберг Дж. Дейвид. Лазеро- и светолечение. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 187 с.

6. Goldberg Dzh. Dejvid. Lazero- i svetolechenie [Laser - and phototherapy]. T. 1. Moscow: OOO «Rid EHlsiver»; 2010. Russian.

7. Довжанский С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами // Вестн. дерматологии и венерологии. 2001. №3. С. 12–14.

7. Dovzhanskij SI. Kachestvo zhizni – pokazatel' sostoyaniya bol'nyh hronicheskimi dermatozami [Quality of life-an indicator of the state of patients with chronic dermatoses]. Vestn. dermatologii i venerologii. 2001;3:12-4. Russian.

8. Додина М.И. Клинические, иммунологические и морфологические взаимосвязи у больных розацеа на фоне лечения пимекроклимусом. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.

8. Dodina MI. Klinicheskie, immunologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi u bol'nyh rozacea na fone lecheniya pimekroklimusom [Clinical, immunological and morphological relationships in patients with rosacea during treatment with pimecrolimus] [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2011. Russian.

9. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний/Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.

9. Evropejskoe rukovodstvo po lecheniyu dermatologicheskih zabolevanij [European guidelines for the treatment of dermatological diseases.]. Pod redakciej A.D. Kacambasa, T.M. Lotti. Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian.

10. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2007. 300 с.

10. Klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya [Clinical guidelines. Dermatovenerology]. Pod redakciej A.A. Kubanovoj. Moscow: DEHKS-Press; 2007. Russian.

11. Корчажкина Н.Б., Круглова Л.С., Турбовская С.Н., Елфимов М.А. Профилактика и реабилитация пациентов с хроническими дерматозами // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 11. С. 33–38.

11. Korchazhkina NB, Kruglova LS, Turbovskaya SN, Elfimov MA. Profilaktika i reabilitaciya pa-cientov s hronicheskimi dermatozami [Prevention and rehabilitation of patients with chronic dermatoses]. Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya. 2016;11:33-8. Russian.

12. Круглова Л.С., Агафонова Е.В., Софинская Г.В. Современные тенденции в лечении розацеа. KI-KOSMETIK, 2018. С. 124–129.

12. Круглова ЛС, Агафонова ЕВ, Софинская ГВ. Современные тенденции в лечении розацеа [Current trends in the treatment of rosacea]. KI-KOSMETIK; 2018. Russian.

13. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Физиотерапия в дерматологии. Москва, 2016.

14. Круглова Л.С., Котенко К.В., Корчажкина Н.Б., Турбовская С.Н. Методы физиотерапии в детской дерматологии, 2017. С. 34–36.

15. Круглова Л.С., Мурашкин Н.Н., Стенько А.Г., Агафонова Е.В. Рекомендации по применению ивермектина и бримонидина тартрата при различных подтипах розацеа. Учебное пособие. Москва, 2018. 24 с.

16. Круглова Л.С., Шаршунова А.А., Софинская Г.В. Применение ND:YAG лазера (1064нм) у пациентов с эритемато-телеангиэктатическим подтипом розацеа // Физиотерапевт. 2017. №2. С. 60–67.

17. Лечение кожных болезней. Под ред. Машкиллейсона А.Л. М.: Медицина, 1990. С. 560.

18. Маньшина Н.В. Курортология для всех. За здоровьем на курорт. М.: «Вече», 2007. С. 592.

19. Маньшина Н.В. Путеводитель по курортам мира. М.: «Медси», 2004. 286 с.

20. Масюкова С.А. Розацеа – современное состояние проблемы. Дерматовенерология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа, 2011. 1024 с.

21. Потекаев Н.Н. Розацеа. М.-СПб: ЗАЩ «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 144 с.

22. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. М.: МВД, 2012. 280 с.

23. Потекаев Н.Н. Акне и розацеа. Бином. М., 2007. 162 с.

24. Прохоренков В.И., Михель Д.В., Гузей Т.Н. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза // Клиническая дерматология и венерология. 2015. Т. 13, № 1. С. 4–11.

25. Троицкий М.С. Стресс и психопатология (ли-

13. Kruglova LS, Kotenko KV, Korchazhkina NB, Turbovskaya SN. Fizioterapiya v dermatologii [Physical therapy in dermatology]. Moscow; 2016.Russian.

14. Kruglova LS, Kotenko KV, Korchazhkina NB, Turbovskaya SN. Metody fizioterapii v detskoj dermatologii [Methods of physiotherapy in pedia-tric dermatology]; 2017. Russian.

15. Kruglova LS, Murashkin NN, Sten'ko AG, Agafonova EV. Rekomendacii po primeneniyu ivermektina i brimonidina tartrata pri razlichnyh podtipah rozacea. Uchebnoe posobie [Recommendations for the use of ivermectin and brimonidine tartrate in various subtypes of rosacea. Textbook]. Moscow; 2018. Russian.

16. Kruglova LS, SHarshunova AA, Sofinskaya GV. Primenenie ND:YAG lazera (1064nm) u pacientov s ehritemato-teleangiehktaticheskim podti-pom rozacea [Application of ND: YAG laser (1064 nm) in patients with erythemato-telangiectatic subtype of rosacea]. Fizioterapevt. 2017;2:60-7. Russian.

17. Lechenie kozhnyh boleznej [L treatment of Skin diseases]. Pod red. Mashkillejsona A.L. Moscow: Medicina; 1990. Russian.

18. Man'shina NV. Kurortologiya dlya vsekh. Za zdorov'em na kurort [Balneology for everyone. Health at the resort]. Moscow: «Veche»; 2007. Russian.

19. Man'shina NV. Putevoditel' po kurortam mira [Guide to resorts in the world]. Moscow: «Medsi»; 2004. Russian.

20. Masyukova SA. Rozacea – sovremennoe sostoyanie problemy. Dermatovenerologiya. Nacional'-noe rukovodstvo [Rosacea-the current state of the problem. Dermatovenerology. National leadership]. Moscow: Gehotar-Media; 2011. Russian.

21. Potekaev NN. Rozacea [Rosacea.]. Moscow-SPb: ZASHCH «Izdatel'stvo BINOM», «Nevskij dialekt»; 2000. Russian.

22. Potekaev NN, Kruglova LS. Lazer v dermatologii i kosmetologii [Laser in dermatology and cosmetology]. Moscow: MVD; 2012. Russian.

23. Potekaev NN. Akne i rozacea [Acne and rosacea]. Binom. Moscow; 2007. Russian.

24. Prohorenkov VI, Mihel' DV, Guzej TN. Roza-cea: sovremennye aspekty ehtiologii i patogene-za [Rosacea: modern aspects of etiology and pathogenesis]. Klinicheskaya dermatologiya i vene-rologiya. 2015;13(1):4-11. Russian.

25. Troickij MS. Stress i psihopatologiya (literaturnyj

тературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf (дата обращения: 11.11.2016). DOI: 10.12737/22635.

26. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.

27. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/ 13378.

28. Хадарцев А.А., Хритинин Д.В. Олейникова М.М., Михайлова А.А., Зилов В.Г., Разумов А.Н., Малыгин В.Л., Котов В.С. Психосоматические и соматоформные расстройства в реабилитологии (диагностика и коррекция): Монография. Тула, 2003. 120 с.

29. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Котенко К.В., Софинская Г.В. Этиопатогенез и возможности лазеротерапии эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2017. Том 16, №6. С. 284–290.

30. Шаршунова А.А., Круглова Л.С., Софинская Г.В., Суркичин С.И. Анализ эффективности монотерапии неодимовым лазером (1064нм) в лечении пациентов с эритематозно-телеангиэктатической розацией // Медицинский алфавит. 2017. Т. 33 (330). С. 36–45.

31. Bernstein E.F. The pulsed-dye laser for treatment of cutaneous conditions // G Ital Dermatol Venereol. 2009. Vol. 144 (5). P. 557–572.

32. Bjerring P. Present and future trends of vascular and pigmented lasers. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy, 2012. P. 157.

33. Bordat P., Cousse H., Neuzil E., Dufy B. Eau

obzor) [Stress and psychopathology (literary review)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Nov 11];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-7.pdf. DOI: 10.12737/22635.

26. KHadarcev AA. Ne medikamentoznye tekhnologii (refleksoterapiya, girudoterapiya, fitoterapiya, fizioterapiya) [Not medicamentous techniques (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physical therapy)]. Germaniya: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.

27. KHadarcev AA, Fudin NA. Psihoehmocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrekcii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (review of literature)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. EHlektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/13378.

28. KHadarcev AA, Hritinin DV. Olejnikova MM, Mihajlova AA, Zilov VG, Razumov AN, Malygin VL, Kotov VS. Psihosomaticheskie i som Russian.atoformnye rasstrojstva v reabilitologii (diagnostika i korrekciya) [Psychosomatic and somatoform disorders in rehabilitation (diagnosis and correction)]: Monografiya. Tula; 2003. Russian.

29. SHarshunova AA, Kruglova LS, Kotenko KV, Sofinskaya GV. EHtiopatogenez i vozmozhnosti lazeroterapii ehritematozno-teleangiehktaticheskogo podtipa rozacea [Etiopathogenesis and possibilities of laser therapy of erythematous-telangiectatic subtype of rosacea]. Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitaciya. 2017;16(6):284-90. Russian.

30. SHarshunova AA, Kruglova LS, Sofinskaya GV, Surkichin SI. Analiz ehffektivnosti monoterapii neodimovym lazerom (1064nm) v lechenii pacientov s ehritematozno-teleangiehktaticheskoj rozaciej [Analysis of the effectiveness of monotherapy neodymium laser (1064 nm) in treatment of patients with erythematous-telangiectaticum rosacea]. Medicinskij alfavit. 2017;33(330):36-45. Russian.

31. Bernstein EF. The pulsed-dye laser for treatment of cutaneous conditions. G Ital Dermatol Venereol. 2009;144(5):557-72.

32. Bjerring P. Present and future trends of vascular and pigmented lasers. 9 th EADV Spring Symposium, Verona, Italy; 2012.

33. Bordat P, Cousse H, Neuzil E, Dufy B. Eau ther-

thermale d'Av? ne et dynamique du calcium intracellulaire. // Bull. Soc. Pharm. 2000. Vol. 139(1-4). P. 21–44.

34. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea // Ann Dermatol Venereol. 2011. Vol. 138, Suppl 3. P. Sa219–222.

35. Goldberg D.J. Lasers and light sources for rosacea // Cutis. 2005. Vol. 75 (3 Suppl). P. 22–26.

36. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea // Ann Dermatol Venereol. 2011. Vol. 138. P. 192–200.

37. Kyriakis K.P. Epidemiologic aspects of rosacea // J Am Acad Dermatol. 2005. Vol. 53(5). P. 918–919.

38. Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy // Hautarzt. 2005. Vol. 56. P. 871–885.

39. Leonardo L. Combination treatments in laser dermatology. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy, 2012. P. 128.

40. Moskvin S.V., Khadartsev A.A. Laser blood illumination. The main therapeutic techniques. Moscow–Tver, 2018.

41. Nevoralova Z. A patient with steroid-induced rosacea, colitis ulcerosa and polymyositis successfully treated by peroral isotretinoin- a case report. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy; 2012. P. 179.

42. Sparavigna A., Palmieri R., Caserini M. Derming S.R. l. Activity of P-3075, a new medical device based on potassium azeloyl diglycinate, on the microcirculation in patients with rosacea. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy, 2012. P. 82.

43. Tan J., Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology // J Am Acad Dermatol. 2013.. Vol. 69. P. 27–35.

44. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea // J Am Acad Dermatol. 2002. № 46. P. 584–587.

male d'Av? ne et dynamique du calcium intracellulaire. Bull. Soc. Pharm. 2000;139(1-4):21-44.

34. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. Ann Dermatol Venereol. 2011;138(3):Sa219-22.

35. Goldberg DJ. Lasers and light sources for rosacea. Cutis. 2005;75(3 Suppl):22-6.

36. Jansen T. Clinical presentations and classification of rosacea. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:192-200.

37. Kyriakis KP. Epidemiologic aspects of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2005;53(5):918-9.

38. Lehmann P. Rosacea. Clinical features, pathogenesis and therapy. Hautarzt. 2005;56:871-85.

39. Leonardo L. Combination treatments in laser dermatology. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy; 2012.

40. Moskvin SV, Khadartsev AA. Laser blood illumination. The main therapeutic techniques. Moscow–Tver; 2018.

41. Nevoralova Z. A patient with steroid-induced rosacea, colitis ulcerosa and polymyositis successfully treated by peroral isotretinoin- a case report. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy; 2012.

42. Sparavigna A, Palmieri R, Caserini M Derming SR. l. Activity of P-3075, a new medical device based on potassium azeloyl diglycinate, on the microcirculation in patients with rosacea. 9 th EADV Spring Symposium. Verona. Italy; 2012.

43. Tan J, Berg M. Rosacea: Current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2013;69:27-35.

44. Wilkin J, Dahl M, Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002;46:584-7.

Библиографическая ссылка:
Егорова О.А. Физиотерапевтические факторы в лечении больных розацеа (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 145–154. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16299

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 155–163
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 155–163

УДК: 616.53-002.282 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16316

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ РУБЦОВ ПОСТАКНЕ

Л.С. КРУГЛОВА*, П.А. КОЛЧЕВА**, Н.Б.КОРЧАЖКИНА*

**ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, ул. Маршала Тимошенко, д.19, г. Москва, 121359, Россия*
***ГБУЗ Московский Научно-практический Центр Дерматовенерологии и Косметологии ДЗМ, ул. Селезневская, д.10, г. Москва, 127473, Россия*

Аннотация. Из всех дерматологических заболеваний, акне является одной из самых распространенных причин формирования рубцовых деформаций. Причем, именно при акне возможно формирование как нормотрофических, так и атрофических, гипертрофических, а также келоидных рубцов. И если выбор метода терапии акне в большинстве случаев не вызывает затруднений, то лечение поствоспалительных элементов акне в виде рубцовых деформаций, очень часто занимает долгие годы и требует больших финансовых затрат. Особенность локализации рубцов постакне на открытых участках тела, чаще всего на коже лица, усугубляет психоэмоциональный дисбаланс пациентов, вызванный основным заболеванием, а применение агрессивных методик коррекции рубцов приводит к необходимости длительного реабилитационного периода и, как следствие, к снижению профессиональной и социальной активности. В данной статье представлены современные данные об этиологии и патогенезе рубцовых деформаций. Приведены основные аспекты дифференциальной диагностики различных типов рубцов вследствие акне. Проведен обзор современных методик коррекции рубцовых деформаций постакне. Особое внимание уделено лазерным методикам. В статье описан новый физиотерапевтический метод коррекции рубцов вследствие акне, с использованием *RF*-микроигл.

Ключевые слова: акне, рубцовые деформации, постакне, *RF*-микроиглы.

Акне является наиболее распространенным дерматологическим заболеванием среди лиц молодого, социально-активного возраста. Расположение элементов акне на открытых участках тела, длительное течение заболевания у большинства пациентов приводит к психоэмоциональным расстройствам различной степени выраженности, при этом, субъективная оценка степени тяжести заболевания зачастую существенно завышена по сравнению с клинической картиной заболевания. По данным разных авторов в возрастной группе 12-25 лет заболевание встречается у 80-85% людей. У большинства заболевших в период пубертата людей высыпания разрешаются к 18-20 годам, у 10% элементы сыпи сохраняются до 25-45 лет [7]. Длительность разрешения воспалительных элементов акне коррелирует с риском формирования рубцов. Множественные рубцовые деформации усугубляют степень эмоциональной нагрузки пациентов, приводят к ухудшению качества жизни [12].

В одном из исследований было выявлено, что у 95% пациентов в той или иной степени происходит образование рубцов [21]. Согласно другим источникам, разрешение элементов акне с образованием рубца в 3,4-6,8 раз чаще встречается при тяжелых формах заболевания, чем у пациентов с более легкими формами акне. Кроме того, выявлено, что у пациентов, не получавших адекватной терапии в первые 3 года от начала заболевания, рубцовые деформации образуются в 1,6-2,8 раз чаще [17].

Глобальным альянсом по лечению акне предложено объединить под термином «постакне» следующие явления: рубцовые деформации, образовавшиеся при разрешении элементов сыпи при акне, поствоспалительные гипер- и депигментации, застойную эритему [25]. Но если эритема и нарушения пигментации носят временный характер, то рубцовые деформации остаются навсегда.

Пока еще нет однозначного ответа на вопрос о том, что такое рубец: вариант нормы или патология? Согласно классификации, предложенной А.Е. Резниковой (1999), все типы рубцовых деформаций можно разделить на две группы: нормальные (нормотрофические и атрофические) и патологические (гипертрофические и келоидные). Данная классификация основана на том, что формирование нормальных рубцов происходит в результате нормально

протекающих физиологических защитных реакций организма в ответ на повреждение кожи, в то время как патологические рубцы образуются при нарушении данных процессов [11].

Наиболее часто рубцы постакне носят атрофический характер, однако, встречаются и гипертрофические, и келоидные. При этом, выраженность рубцов не коррелирует с тяжестью заболевания. Развитие гипертрофических и келоидных рубцов отмечается в 10-20% случаев. Образование их связывают с недостаточной активностью *MMPs*. Локализуются преимущественно на коже спины и груди и редко на лице. Келоидные рубцы могут развиваться спонтанно или спустя длительное время после повреждения.

Атрофические рубцы встречаются в 80-90% случаев и образуются чаще на лице, реже на теле.

Согласно современным представлениям о патогенезе рубца, эволюция воспалительных элементов акне с и исходом в атрофический или гипертрофический рубец связана с нарушением баланса металлпротеиназ *MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, proMMP-1, proMMP-9)*, отвечающих за архитектуру внеклеточного матрикса и их тканевых ингибиторов *TIMPs* [1]. В процессе образования рубцов постакне также большую роль играют пептидогликан клеточной стенки P.acnes, который посредством генной экспрессии синтеза *proMMP-2* усиливает деградацию экстрацеллюлярного матрикса [24].

Существуют различные формы атрофических рубцов постакне: *V*-образная (*Icepick*), *M*-образные (*Rolling*), *U*-образные (*Boxcar*). Но так как в клинической практике, как правило, встречается сочетание перечисленных типов рубцов, дифференциальная диагностика между ними становится весьма затруднительной. В связи с этим, в 2006 году, *D. Goodman* и соавт. была Глобальная качественная классификация рубцов вследствие акне (табл.1). Данная шкала достаточно проста и удобна для применения в клинической практике, что позволяет более точно определить тактику лечения и оценить полученные результаты.

Несмотря на высокий риск развития рубцов вследствие акне, на данный момент в современных стандартах терапии акне не указано проведение мероприятий по профилактике развития рубцов постакне. Хотя необходимость начала профилактического лечения одновременно с основным или в кратчайшие сроки осле его окончания, не вызывает сомнений. Для определения тактики профилактических мероприятий развития рубцовых деформаций, необходимо учитывать предикторы их развития. В связи с чем, раннее начало терапии акне, адекватное степени тяжести заболевания, комплексный подход к решению поставленных задач, совместная работа смежных специалистов, правильный настрой пациента, достаточная степень его комплаентности в большинстве случаев являются залогом положительного результата лечения и предотвращения эволюции элементов акне с исходом в рубец.

Не менее важно для выбора наиболее подходящего метода терапии рубцов проводить точную дифференциальную диагностику рубца. И если отличить нормотрофический рубец от гипертрофического, как правило, не представляет затруднений, то отличия гипертрофического и келоидного рубца далеко не всегда очевидны.

Таблица 1

Глобальная качественная классификация рубцов вследствие акне, предложенная *D. Goodman* и *Baron* (2006 г.)

Степень тяжести	Уровень поражения	Клинические проявления	Баллы
1	Макулярный	Эритематозные, гипер- или гипопигментные плоские рубцы, не меняющие рельеф кожи, но влияющие на ее цвет	1
2	Слабый	Слабо выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, не различимые на расстоянии 50 см и более, легко маскируемые косметикой, на подбородке у мужчин — тенью отрастающих после бритья волос, при экстрафациальной локализации — естественно растущими волосами	2
3	Средний	Умеренные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии 50 см и более, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы сглаживаются	3
4	Выраженный	Выраженные атрофические или гипертрофические рубцы, хорошо заметные на расстоянии более 50 см, плохо маскируемые косметикой, тенью отрастающих после бритья волос или естественно растущими волосами при экстрафациальной локализации; при натяжении кожи атрофические рубцы не сглаживаются	4

Для дифференциальной диагностики гипертрофического и келоидного рубца наибольшее значение имеет анамнестические данные. Развитие гипертрофического рубца происходит в течение 6-10 месяцев после травмы, в то время как келоидные рубцы могут возникать спонтанно или через несколько лет после травматизации (табл. 2). У пациентов с келоидными рубцами отмечается увеличение глубокой кожной чувствительности, субъективно может беспокоить зуд в области очага поражения. Субъективные ощущения пациентов с гипертрофическими рубцами, как правило, отсутствуют [6].

Из дополнительных методов профилактики рубцов постакне обосновано применение методов, направленных на улучшение трофики тканей, к ним относится криомассаж, вакуумный массаж, электрофорез, фонофорез, микротоковая терапия, магнитно-тепловая терапия [8].

Таблица 2

Дифференциальная диагностика нормальных и патологических рубцовых деформаций рубцовых деформаций

<table>
<tr><th>Нормотрофические рубцы</th><th>Гипертрофические рубцы</th><th>Келоидные рубцы</th></tr>
<tr><td>Формирование через 7-10 суток после травмы</td><td>Формирование в течение 6-10 месяцев после травмы</td><td>Формирование через несколько месяцев, лет после травмы или спонтанно.</td></tr>
<tr><td>Нет семейной предрасположенности</td><td colspan="2">Отягощенный семейный анамнез</td></tr>
<tr><td colspan="2">Без субъективных ощущений</td><td>Увеличение глубокой кожной чувствительности, зуд</td></tr>
<tr><td colspan="2">Локализация рубца соответствует области травмы</td><td>Рубец распространяется за пределы травмы</td></tr>
<tr><td>На одном уровне с окружающей кожей, либо втянутые</td><td colspan="2">Возвышаются над уровнем кожи</td></tr>
<tr><td>Самопроизвольно уплощаются</td><td>Возможно уплощение через длительное время</td><td>Не уплощаются годами</td></tr>
<tr><td>Никогда не изъязвляются</td><td>Могут изъязвляться</td><td>Очень редко изъязвляются</td></tr>
<tr><td>Цвет нормальной кожи, либо гипопигментированы</td><td colspan="2">Преимущественно красные, гипо- или гиперпигментированы</td></tr>
</table>

В выборе того или иного метода коррекции уже сформировавшегося рубца постакне большое значение имеет наличие воспалительных элементов одновременно с элементами постакне, что значительно уменьшает спектр возможных методов лечения. Основное лечение таких пациентов должно быть дополнено применением лазерных методик, эффективных и в отношении воспалительных элементов акне (*PDL, Nd:YAG* лазер, диодный лазер с длиной волны 1320 нм).

При условии отсутствия воспалительных элементов Всемирным альянсом по лечению акне для коррекции рубцов «постакне» одобрены некоторые виды шлифовок кожи, хирургическое иссечение, применение дермальных филлеров и глубокие пилинги [25].

Химические пилинги. При коррекции более поверхностных рубцов и дисхромий рекомендовано применять срединно-поверхностные и срединные пилинги с 70% гликолевой кислотой, 30% салициловой, 20-35 *TCA* или 40-70% пировиноградной кислотой [3]. Большое распространение благодаря высокой эффективности, получила техника точечного применения глубокого *TCA* пилинга (*CROSS* – техника), особенно в коррекции *V*- и *U*-образных рубцов. В исследовании, проведенном *Khunger N.* И соавт., отмечается улучшение более чем на 50% у 93,3% пациентов после 4 процедур пилинга с 2-недельным интервалом [19].

Хирургические методы. Универсальным методом коррекции глубоких атрофических рубцов являются хирургические методики, которые рекомендовано сочетать с одной из техник шлифовки кожи. Так, в одном из исследований эффективности метода коррекции *M*-образных рубцов постакне с применением хирургической субцизии и 100% *TCA* пилинга у пациентов с III и IV фототипами (Фитцпатрик) выявлено, что метод субцизии является более эффективным, вызывающие меньшее количество побочных эффектов. Однако дальнейшее сокращение глубины рубцового дефекта оказывается более выраженным при последующем применении *TCA* [16].

Механические шлифовки кожи. К методам механической шлифовки кожи относятся механическая дермабразия, микродермабразия и нидлинг с применением мезороллеров.

Применение механической дермабразии обосновано при наличии большого количества атрофических рубцов постакне, расположенных близко друг к другу. Однако, в связи с тем, что данный метод является весьма травматичным, болезненным для пациента, требующим длительной реабилитации с высоким риском развития побочных явлений в виде патологических рубцов и дисхромий, применение его весьма

ограничено. Микродермабразия – более щадящий метод, но эффективность его в отношении коррекции глубоких рубцов менее выражена. Аналогичным микродермабразии выступает метод нидлинга, с применением мезороллеров. По некоторым данным, данный метод стимулируя синтез коллагена I типа оказывается более эффективным, чем *IPL*-системы [20].

Интрадермальная стимуляция рубцовой ткани (Skinbiogeting). Данный метод применяется исключительно при атрофических рубцах и заключается в отделении дна рубца от нижележащих тканей. Технически данная методика осуществляется простой иглой с инъекцией новокаина под рубец, либо специальной нитью. Механическое отделение рубца от нижележащих тканей вызывает асептическое воспаление вследствие травмы с последующей активизацией фибробластов. Образовавшийся дефект заполняется соединительной тканью, в следствие чего дно рубца утолщается и, как следствие, уменьшается глубина дефекта [8].

Дермальные филлеры. Коррекция рубцовых деформаций с помощью дермальных филлеров имеет большое количество ограничений: применение только на атрофических *U*-образных рубцах с небольшой плотностью рубцовой ткани. Кроме того, в зависимости от выбранного материала, имеет небольшую длительность эффекта – 3-12 месяцев. Преимуществами методики являются хорошая переносимость пациентами и низкий риск осложнений. В качестве заполнителей применяется стабилизированная гиалуроновая кислота, коллаген (животного или синтетического происхождения), жировая ткань [22].

Мезотерапия. Метод мезотерапии применяется при всех типах рубцов постакне. Используются витаминные, улучшающие микроциркуляцию тканей биологически активные препараты. Применение данного метода обосновано в комбинации с различными типами шлифовок (пилинги, дермабразия, лазерная шлифовка) и на ранних сроках образования рубца.

Электрофорез. Электрофорез с лидазой применяется только на гипертрофические и келоидные рубцы в ранние сроки их формирования. Проводится 2 курса по 10 процедур ежедневно или через день. Перерыв между курсами 1-2 недели. Применение лидазы направлено на разрушение внеклеточного матрикса, точнее его полисахаридной составляющей. Оказывая «разрыхляющий» эффект способствует проникновению других лекарственных веществ. Так как еще одним важным компонентом внеклеточного матрикса является коллаген, то применение коллагеназы, особенно при более поздних сроках формирования рубца, также является патогенетически обосновано. Проводится электрофорез с коллагеназой по аналогичной схеме. Возможно сочетание данного метода с электрофорезом преднизолона или дексаметазона, так как кортикостероиды снижают активность фибробластов, блокируют ферменты, участвующие в синтезе коллагена, а также уменьшают проницаемость стенки сосудов, что приводит к торможению роста рубцовой ткани [9].

Ультразвуковая терапия. В основе данного метода – применение ультразвуковых колебаний частотой выше 16 кГц. На биологическую ткань ультразвук оказывает дефиброзирующее, противовоспалительное действие, приводит к ускорению местного кровообращения. Доказано, что образующиеся новые коллагеновые и эластиновые волокна, под действием ультразвука обладают большей эластичностью.

При использовании малой мощности – от 0,4 до 0,8 Вт ультразвук оказывает стимулирующее действие для трофических процессов в тканях. Такая стимуляция показана при терапии свежих рубцов. Курс составляет 14-20 процедур с интервалом 2-3 недели.

С увеличением мощности, увеличивается выделение тепла, повышается дефиброзирующее действие ультразвука, необходимое для коррекции старых рубцов. Дефиброзирующее, размягчающее действие рубцов достигается в диапазоне 0,8-2 Вт/см$_2$. Рекомендован режим постоянной генерации ультразвуковой волны на одну зону 3-5 мин курсом 10-15 процедур через день [2].

Букки-терапия. Букки-лучи относятся к ультрамягким рентгеновским лучам с длиной волны 1,44-2,19 А. До подкожно-жировой клетчатки проникает только 12% излучения, остальное поглощается поверхностными слоями кожи. Букки-лучи оказывают цитостатическое, цитолитическое и фибринолитическое действие, в связи с чем наиболее эффективны в терапии гипертрофических и келоидных рубцов [8].

Лазерная терапия. По-прежнему золотым стандартом в коррекции рубцов постакне из лазерных методик является аблятивный метод коррекции *CO2*-лазером. Как показывают наблюдения, данная методика позволяет доби-

ваться клинически значимых результатов (на 50-81%) уже после первой процедуры. За счет стимуляции коллагенеза и ремоделирования кожи, эффективность лазера возрастает в течение 18 месяцев после процедуры. Однако, в связи с тем, что *CO2*-лазер генерирует энергию высокой плотности, обладает малой селективностью к воде, формирует дополнительные зоны термического повреждения тканей, риск развития побочных эффектов достаточно велик. Менее травматичным аблятивным методом за счет своей высокой тропности к молекулам воды является шлифовка эрбиевым лазером. Однако, для достижения эффекта, сопоставимого с *CO2*-лазером необходимо провидение нескольких процедур [17]. Применение более современных, неаблятивных лазеров, сопровождается меньшим риском развития побочных явлений, меньшей травматизации, в связи с чем почти не требуют реабилитации. Механизм действия неаблятивных методик основан на термическом повреждении дермы при интактном эпидермисе, после чего запускается механизм неоколлагенеза с ремоделированием соединительнотканных структур. Однако, по своей эффективности в коррекции рубцовых деформаций неаблятивные лазеры уступают аблятивным. Появление нового метода воздействия на кожу лазерным лучом, фракционного фототермолиза, позволило сократить травматичность аблятивных методик, кроме того, появилась возможность увеличить глубину проникновения лазерного луча с минимальной травматизацией эпидермиса.

Особенностью фракционных лазеров является то, что используемое излучение при воздействии на биологическую ткань поступает не сплошным потоком (как например, у широкополосных лазеров), а точечно, формируя, рассеянные множественные микротермальные лечебные зоны 70-150 микрон диаметром и 380-1600 микрон в глубину, вокруг которых сохраняется неповрежденная ткань. Данный эффект обусловлен матрицей микролинз, установленной на выходе светового луча, при этом в фокусных пятнах обеспечивается высокая плотность излучения (около 200 Дж/см$_2$) Благодаря тому, что общая поверхность повреждения составляет всего лишь 15-20%, эпидермодермальная реэпителизация происходит достаточно быстро с минимальным риском побочных эффектов [10].

При исследовании гистологической и ультраструктурной картины рубцовой ткани после воздействия методом неаблятивного фракционного фототермолиза выявлено улучшение микроциркуляции тканей, увеличение количества и функциональности фибробластов, разрыхление пучков коллагеновых волокон с сохранением их фибрилл [18]. Анализ ультразвукового сканирования кожи выявил выраженное снижение акустической плотности рубцовой ткани и увеличение толщины дермы, кроме того обнаружено увеличение эластичности кожи методом кутометрии, в то время как при воздействии на атрофические рубцы аблятивными фракционными методиками наоборот отмечается повышение плотности дермального слоя. В других исследованиях, проведенных при помощи световой и электронной микроскопии через 4 недели после применения неаблятивного фракционного фототермолиза, были выявлены признаки дистрофии на уровне дермы, а также уплотнение, истончение и неполная дифференцировка эпидермального слоя [4].

Несмотря на высокие результаты после проведения лечения рубцов постакне методом фракционного фототермолиза, остается ряд нерешенных задач, таких как необходимость увеличения глубины проникновения луча без увеличения термической нагрузки на эпидермис.

RF-микроиглы. Появление технологий фракционных радиочастотных микроигл позволило решить проблему воздействия на глубокие слои кожи, не оказывая значительного повреждения на эпидермис. Главным действующим агентом любого радиочастотного устройства является высокочастотный переменный ток. В зависимости от частоты радиоволны, напряжения и формы, действие на ткани может выражаться в разных процессах начиная от пролиферации клеток, заканчивая коагуляционным некрозом. Действие радиочастотной волны на биологические ткани достигаются путем выделения тепла при протекании через биологические структуры тока. В основе данного процесса лежит принцип диатермии. Изменения в тканях напрямую зависят от степени их нагрева [5].

При прохождении высокочастотной радиоволны через биологические ткани количество выделяемого тепла варьируется не только в зависимости от параметров самой волны (частоты колебаний, плотности и частоты тока), но и от электрической проводимости самих тканей. Таким образом, существует возможность

путем подбора плотности тока и частоты колебаний добиться преимущественного выделения тепла в целевых биологических тканях, то есть обеспечить селективный электротермолиз [14].

Весь спектр существующих на сегодняшний день методик воздействия на биологические ткани посредством высокочастотного переменного тока можно разделить на неинвазивные, без нарушения целостности кожи (термолифтинг моно-, би- и триполярными электродами) и инвазивные. К последним относятся радиочастотные микроиглы, которые являются предметом нашего исследования.

Радиочастотные волны используются в эстетической дерматологии более 10 лет и изначально применялись для реструктуризации кожи и коррекции морщин путем воздействия на коллагеновые и эластиновые волокна, воздействуя на неоколлагенез с разрушением вышележащих слоев кожи. Уровень проникновения энергии в неинвазивных *RF*-устройствах был ограничен толерантностью эпидермиса. Поэтому степень воздействия на глубокие слои кожи была сравнительно низкой и не обеспечивала оптимального терапевтического эффекта. Кроме того, радиочастотные волны нашли широкое применение в хирургии, онкологии, кардиологии и многих других областей медицины для решения разных задач [13].

Прототипами *RF*-микроиглы является методика терапии акне и себорейного дерматита инсулиновыми иглами *Kobayashi.* Данный метод был основан на принципе селективного электротермолиза. Инсулиновая игла вводится в сальную железу, после чего подается радиочастотный импульс. Таким образом, происходит избирательное повреждение сальной железы. Однако, недостатком данного метода является слишком высокая продолжительность процедуры, что особенно актуально при локализации высыпаний при акне на всей поверхности кожи лица или распространение на другие анатомические зоны.

В современных системах, использующих радиочастотные микроиглы данный недостаток исправлен оснащением сменными одноразовыми насадками с закрепленными на ней иглами, как правило, в количестве 36 шт (в зависимости от производителя и модели их количество варьируется от 30 до 50). На некоторых устройствах поверхность каждой иглы заизолирована, кроме участка 0,2 мм на конце иглы, где проходит радиочастотный импульс. Таким образом, термическое воздействие оказывает только участок на конце иглы, что снижает риск появления поствоспалительной гиперпигментации и позволяет применять данные устройства при всех фототипах кожи. Кроме того, барьерная функция кожи восстанавливается быстрее.

Устройства, использующие радиочастотные микроиглы, могут быть монополярными, биполярными и минимальноаблятивными поверхностными. Монополярные радиочастотные микроиглы могут воздействовать глубже, чем биполярные. Минимальноаблятивные поверхностные *RF* применяются для сглаживания тона кожи и коррекции поверхностных морщин мягким поверхностным фракционным радиочастотным воздействием.

Моно- и биполярные радиочастотные микроиглы могут применяться в терапии акне легкой степени тяжести при условии отсутствия в зоне воздействия воспалительных элементов сыпи. Так как большая часть сальных желез располагается на глубине 1 мм, оптимальная глубина воздействия должна составлять 0,8-1,5 мм, что позволяет сократить расширенные поры и продукцию кожного сала, кроме того, термическое воздействие сокращает размножение патогенных микроорганизмов. Рекомендованное количество процедур 2-3 сеанса в месяц. Терапевтический эффект отмечается после второй процедуры. Устройства, использующие радиоволну, оказывают необратимое разрушающее действие на сальную железу, но действуя аналогично ФДТ или деструктивным лазерам радиочастотные аппараты противопоказаны при активном воспалительном процессе.

В коррекции рубцов постакне могут быть использованы все типы радиочастотных микроигл. Положительный терапевтический эффект, доказанный клинически, представлен исследованием *Cho S.L.* и соавт. проведенным в 2012 году [15], с использованием биполярных радиочастотных микроигл.

В исследовании, проведенном *Ruiz-Esparza J.* и *Gomez J.B.* [23], в котором приняли участие пациенты с атрофическими рубцами постакне, выявлен хороший и очень хороший эффект после однократной процедуры *RF*-воздействия у 91% пациентов, что является достоверно выше, чем результат после неаблятивного фракционного фототермолиза.

Установки, использующие *RF*-микроиглы, оказывают термическое повреждение на за-

данные слои кожи путем быстрой механической пенетрации. Глубина воздействия может варьироваться от 0,5 до 3мм. Мощность радиочастотного воздействия колеблется от 0 до 2,4 Дж. Продолжительность энергетического импульса занимает 0,04-0,1 сек. Таким образом, основная зона термического воздействия наблюдается на уровне дермы при неповрежденном эпидермисе.

Таким образом, не смотря широкий спектр методов коррекции рубцовых деформаций постакне, поиск метода, обеспечивающего решение всех задач лечения и профилактики рубцов до сих пор не завершен. Дальнейшие наблюдения могут помочь подобрать наиболее оптимальные параметры работы с такими пациентами, добиться хороших терапевтических и эстетических результатов, при снижении риска нежелательных явлений.

ABOUT MODERN METHODS OF ACNE-SCARS CORRECTION

L.S. KRUGLOVA[*], P.A. KOLCHEVA[**], N.B. KORCHAZHKINA[*]

[*] *Central State Medical Academy of the Administration of the President Affairs of the Russian Federation, Marshal Timoshenko Str., 19, Moscow, 121359, Russia*
[**] *Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology by DHM, Seleznevskaya Str., 10, Moscow, 127473, Russia*

Abstract. Among all dermatological diseases, acne is one of the most common causes of scar deformities. As a result of acne, there is a formation of normotrophic and atrophic, hypertrophic and keloid scars. And while the choice of method of acne therapy in most cases does not cause difficulties, the treatment of acne post-inflammatory elements in the form of scar deformities, very often takes many years and requires large financial costs. The peculiarity of the localization of post-acne scars in open areas of the body (most often on the face) worsens the psycho-emotional disbalance of patients caused by the underlying disease. The use of aggressive methods of scar correction leads to a need for a long rehabilitation period and as a result to a decrease in professional and social activity. The present article provides current data on etiology and pathogenesis of post-acne scars. It describes the main aspects of differential diagnosis of various types of post-acne scars. It contains an overview of modern methods of correction of post-acne scar deformities. Special attention is paid to laser techniques. The article includes a new method of post-acne scar correction using RF-microneedles.

Key words: acne, scar deformities, post-acne, RF-microneedles.

Литература

1. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю., Артемов Ю.В. Апоптотическая и пролиферативная активность клеток патологических рубцов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. Т. 1, № 3. С. 379–383.

2. Брагина И.Ю., Алтухова Т.Н. Физиотерапия рубцов: обзор современных технологий // Вестник эстетической медицины. 2009. Т. 8, № 2. С. 30–40.

3. Воронков А.В., Степанова Э.Ф., Жидкова Ю.Ю., Гамзелева О.Ю. Современные подходы к фармакологической коррекции патологических рубцов // Фундаментальные исследования. 2014. Т. 3. С. 301–308.

4. Голлберг Д.Д. Лазеро- и светолечение. Том 2. Москва, 2010.

References

1. Baranovskij YUG, Il'chenko FN, SHapovalova EYU, Artemov YUV. Apoptoticheskaya i proliferativnaya aktivnost' kletok patologicheskikh rubcov [Apoptotic and proliferative activity of cells in pathological scars]. Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj khirurgii. 2016;1(3):379-83. Russian.

2. Bragina IYU, Altukhova TN. Fizioterapiya rubcov: obzor sovremennykh tekhnologij [Physical therapy of scarring: a review of modern technologies]. Vestnik ehsteticheskoj mediciny. 2009;8(2):30-0. Russian.

3. Voronkov AV, Stepanova EHF, ZHidkova YUYU, Gamzeleva OYU. Sovremennye podkhody k farmakologicheskoj korrekcii patologicheskikh rubcov [Modern approaches to pharmacological correction of pathological scars]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;3:301-8. Russian.

4. Gollberg DD. Lazero- i svetolechenie. Tom 2 [Laser - and phototherapy. Volume 2]. Moscow; 2010.

5. Деев А.И., Шарова А.А., Брагина И.Ю. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. Москва, 2014. 552 с.

6. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Шматова А.А. К вопросу коррекции гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций // Клиническая дерматология и венерология. 2012. Т. 6 . С. 46–54.

7. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Куклин И.А., Толстая А.И. Дифференцированный подход к лечению и реабилитации больных папулопустулезной формой акне и рубцами постакне (методические рекомендации). Екатеринбург, 2014.

8. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. Санкт-Петербург, 2007. 224 с.

9. Парамонов Б.А., Турковский И.И., Бондарев С.В. Применение ферментов при лечении больных с гипертрофическими рубцами // Вестник хирургии. 2007. №4. С. 84–85.

10. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва, 2012. 280 с.

11. Резникова А.Е. Клинико-морфологические особенности лечения, профилактики рубцов лица и шеи у детей: Автореф. дис. к.м.н.. Москва, 1999.

12. Романец О.П. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов: Дисс. к.м.н., 2016.

13. Alster T.S., Lupton J.R. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices // Clin. Dermatol. 2007. Vol. 25, № 5. P. 487–491.

14. Baujat B., Krastinova-Lolov D., Blumen M., Baglin A.-C., Coquille F. Radiofrequency in the treatment of craniofacial plexiform neurofibromatosis: a pilot study // Plast. Reconstr. Surg. 2006. Vol. 117, № 4. P. 1261–1268.

15. Cho S.I., Chung B.Y., Choi M.G., Baek J.H., Cho H.J. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores // Dermatologic Surg.

Russian.

5. Deev AI, SHarova AA, Bragina IYU. Novaya kosmetologiya. Apparatnaya kosmetologiya i fizioterapiya [New cosmetology. Hardware cosmetology and physiotherapy]. Moskva; 2014. Russian.

6. Kruglova LS, Sten'ko AG, SHmatova AA. K voprosu korrekcii gipertroficheskikh i keloidnykh rubcovykh deformacij [On the correction of hypertrophic and keloid scar deformities]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2012;6:46-54. Russian.

7. Kungurov NV, Zil'berberg NV, Kokhan MM, Kuklin IA, Tolstaya AI. Differencirovannyj podkhod k lecheniyu i reabilitacii bol'nykh papulopustuleznoj formoj akne i rubcami postakne (metodicheskie rekomendacii) [Differentiated approach to treatment and rehabilitation of patients with papulo pustular form of acne and post-acne scars (guidelines)]. Ekaterinburg; 2014. Russian.

8. Ozerskaya OS. Rubcy kozhi i ikh dermatokosmetologicheskaya korrekciya [Cicatrices of the skin and dermatological correction)]. Sankt-Peterburg; 2007. Russian.

9. Paramonov BA, Turkovskij II, Bondarev SV. Primenenie fermentov pri lechenii bol'nykh s gipertroficheskimi rubcami [The use of enzymes in the treatment of patients with hypertrophic scars]. Vestnik khirurgii. 2007;4:84-5. Russian.

10. Potekaev NN, Kruglova LS. Lazer v dermatologii i kosmetologii [Laser in dermatology and cosmetology]. Moscow; 2012. Russian.

11. Reznikova AE. Kliniko-morfologicheskie osobennosti lecheniya, profilaktiki rubcov lica i shei u detej [Clinical and morphological features of treatment, prevention of facial and neck scars in children] [dissertation]. Moscow; 1999. Russian.

12. Romanec OP. Metody optimizacii lecheniya i profilaktiki rubcov [Methods of optimization of treatment and prevention of scars] [dissertation]; 2016. Russian.

13. Alster TS, Lupton JR. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices. Clin. Dermatol. 2007;25(5):487-91.

14. Baujat B, Krastinova-Lolov D, Blumen M, Baglin A-C, Coquille F. Radiofrequency in the treatment of craniofacial plexiform neurofibromatosis: a pilot study. Plast. Reconstr. Surg. 2006;117(4):1261-8.

15. Cho SI, Chung BY, Choi MG, Baek JH, Cho HJ. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. Dermatologic Surg.

2012. Vol. 38, № 7. P. 1017–1024.

16. El-Rahman R.S., El-Komy M.H.M., Bassiouny D.A., El-Tobshy S.A. Subcision versus 100% trichloroacetic acid in the treatment of rolling acne scars // Dermatologic Surg. 2011. Vol. 37, № 5. P. 626–633.

17. Goodman G.J. Treatment of acne scarring // Int. J. Dermatol. 2011. Vol. 50, № 10. P. 1179–1194.

18. Hedelund L., Bjerring P., Egekvist H., Haedersdal M. Ablative versus non-ablative treatment of perioral rhytides. A randomized controlled trial with long-term blinded clinical evaluations and non-invasive measurements // Lasers Surg. Med. 2006. Vol. 38, № 2. P. 129–136.

19. Khunger N., Bhardwaj N., Khunger M. Evaluation of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars in darker skin types // J. Cosmet. Dermatol. 2011. Vol. 10, № 1. P. 51–57.

20. Kim S.E., Lee J.H., Kwon H.B., Ahn B.J., Lee B.J. Greater collagen deposition with the microneedle therapy system than with intense pulsed light // Dermatologic Surg. 2011. Vol. 37, № 3. P. 336–341.

21. Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence // Clin. Exp. Dermatol. 1994. Vol. 19, № 4. P. 303–308.

22. Rivera A.E. Acne scarring: a review and current treatment modalities // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59, № 4. P. 659–676.

23. Ruiz-Esparza J., Gomez J.B., Avram M.R. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: The use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): A report of 22 patients // Dermatologic Surg. 2003. Vol. 29, № 4. P. 333–339.

24. Sato T., Kurihara H., Akimoto N., Noguchi N., Sasatsu M. Augmentation of gene expression and production of promatrix metalloproteinase 2 by Propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring // Biol. Pharm. Bull. 2011. Vol. 34, № 2. P. 295–299.

25. Thiboutot D.M., Gollnick H.P.M., Bettoli V., Dréno B., Kang S. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 60, № 5. P. S1–S50.

2012;38(7):1017-24.

16. El-Rahman RS, El-Komy MHM, Bassiouny DA, El-Tobshy SA. Subcision versus 100% trichloroacetic acid in the treatment of rolling acne scars. Dermatologic Surg. 2011;37(5):626-33.

17. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. Int. J. Dermatol. 2011;50(10):1179-94.

18. Hedelund L, Bjerring P, Egekvist H, Haedersdal M. Ablative versus non-ablative treatment of perioral rhytides. A randomized controlled trial with long-term blinded clinical evaluations and non-invasive measurements. Lasers Surg. Med. 2006;38(2):129-36.

19. Khunger N, Bhardwaj N, Khunger M. Evaluation of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars in darker skin types. J. Cosmet. Dermatol. 2011;10(1):51-7.

20. Kim SE, Lee JH, Kwon HB, Ahn BJ, Lee BJ. Greater collagen deposition with the microneedle therapy system than with intense pulsed light. Dermatologic Surg. 2011;37(3):336-41.

21. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. Clin. Exp. Dermatol. 1994;19(4):303-8.

22. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. J. Am. Acad. Dermatol. 2008;59(4):659-76.

23. Ruiz-Esparza J, Gomez JB, Avram MR. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris: The use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): A report of 22 patients. Dermatologic Surg. 2003;29(4):333-9.

24. Sato T, Kurihara H, Akimoto N, Noguchi N, Sasatsu M. Augmentation of gene expression and production of promatrix metalloproteinase 2 by Propionibacterium acnes-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring. Biol. Pharm. Bull. 2011;34(2):295-9.

25. Thiboutot DM, Gollnick HPM, Bettoli V, Dréno B, Kang S. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J. Am. Acad. Dermatol. 2009;60(5):S1-50.

Библиографическая ссылка:
Круглова Л.С., Колчева П.А., Корчажкина Н.Б. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 155–163. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16316.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 164–169

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 164–169

УДК: 618.14-091.8:616-092.9:618.2/.4 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16174

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАНОВЛЕНИЯ МИОМЕТРИЯ РОГОВ И ШЕЙКИ МАТКИ КРЫС В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Ю.В. ГРИГОРЬЕВА[*], Г.Н. СУВОРОВА[*], С.Н. ЮХИМЕЦ[**], О.Н. ТУЛАЕВА[*], С.Н. ЧЕМИДРОНОВ[*], Ю.В. МЯКИШЕВА[*]

[*]*Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 227, Самара, 443001, Россия*
[**]*Университет Св. Иосифа в Танзании, ПЯ 11007, г. Дар Эс Салаам, Танзания*

Аннотация. *Цель исследования* – уточнить морфологические аспекты постнатального гистогенеза миометрия рогов и шейки матки у белых беспородных крыс.

Материалы и методы исследования. В работе использованы методы электронной микроскопии, иммуногистохимии с применением набора моноклональных антител к гладкомышечному актину и гену пролиферации *ki*-67. Исследования проведены на 55 белых беспородных крысах: новорожденных, 7-и, 10-и, 14-и, 30-и, 45- дневных, 3-х, 4,5, 6- месячных и в возрасте 1 года и 2 лет.

Результаты и их обсуждение. Процесс пролиферации гладких миоцитов определяется в течение 1-1,5 месяцев после рождения животных и способствует формированию миометрия стенки матки. По окончанию подсосного периода в миометрии матки крыс заметен активный рост его слоев. Он сохраняется в миометрии рогов до 4,5 месяца, а в шейке до 6 месяцев и приводит к формированию цервикального сфинктера. Также в течение всего периода постнатального онтогенеза на основе детерминации осуществляется специфическая дифференцировка гладких миоцитов и их интеграция в функциональный синцитий. Процессы возрастной инволюции проявляются увеличением частоты апоптоза миоцитов и далее уменьшением толщины стенки.

Выводы. В постнатальном онтогенезе крыс миометрий является динамичной оболочкой стенки матки, где выраженность закономерно протекающих процессов гистогенеза на разных этапах постнатального онтогенеза гетерохронна.

Ключевые слова: матка, гистогенез, миометрий, лейомиоциты, беспородные крысы

Введение. Известно, что окончательное формирование некоторых органов и систем органов в организме животных, в том числе и человека, завершается в разные сроки постнатального онтогенеза. К системе, где развитие максимально пролонгировано, в первую очередь, относится половая система [1,3,6]. Анализ литературы показывает, что постэмбриональному развитию матки посвящены немногочисленные исследования, но особенно малоизученными остаются процессы образования и формирования миометрия матки в разные возрастные периоды постнатального онтогенеза [2,4,9]. Изучение морфологических аспектов его становления позволяет понять механизмы развития ряда патологических состояний, возникающих при реализации маткой основной – детородной функции [5,10].

Цель исследования – уточнить морфологические аспекты постнатального гистогенеза миометрия рогов и шейки матки у белых беспородных крыс.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 55 белых беспородных крысах, разделенных на группы: новорожденных крысят, крысят в возрасте недели, 10 суток, 14 суток, 1 месяца после рождения, далее в возрасте 1,5 месяцев, 3 месяцев, 4,5 месяцев, 6 месяцев и в возрасте 1 года и 2 лет. В каждой группе было по 5 наблюдений. Животные содержались в виварии института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ, уход за ними осуществляли по нормам и правилам обращения с лабораторными животными, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), с правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 №267) и законом «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999г. На проведение исследования получено разрешение комитета по биоэтике при СамГМУ (протокол №176 от 03.08.2016 г.).

В работе использованы методы световой микроскопии с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином, иммуногистохимии с при-

менением набора моноклональных антител к гладкомышечному актину и гену пролиферации *ki*-67. Материал фиксировали в забуференном формалине, проводку осуществляли в гистологическом процессоре замкнутого типа с вакуумом *Leica ASP*300, заливали в парафин «*Histomix*» фирмы *Bio Optica*. Срезы толщиной 4 мкм готовили на роторном микротоме. Иммуногистохимическое типирование осуществляли с использованием антител фирмы *DACO*. Постановку иммуногистохимической реакции проводили с применением одношаговой системы визуализации *BioGenex* (*QD* 630-ХАК) *Super Sensitive one-step Polymer – HRP Kit/DAB*. Для электронной трансмиссионной микроскопии материал фиксировали в глутаровом альдегиде и заливали в эпон-аралдитовую смесь, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Для установления прицельного участка исследования сначала готовили полутонкие срезы толщиной 1-2 мкм и далее ультратонкие срезы толщиной 200-500 нм. Срезы просматривали на электронном микроскопе *JEOL JEM*-1400 *PLUS*.

Для морфометрического исследования использовали компьютерную программу обработки и анализа изображений *ImageJ v*1.50*i*. Статистическую обработку данных проводили в программе *IBM SPSS Statistics v*24. Статистический анализ включал проверку на соответствие данных нормальному распределению, расчет описательных статистик и определение достоверности различий с использованием непараметрических критериев.

Результаты и их обсуждение. К моменту рождения животного эндометрий его матки выстлан дифференцирующимся эпителием, который в рогах, теле и проксимальной части цервикального канала представлен однослойным призматическим, а в его дистальной части – многослойным неороговевающим. Как известно, уровень дифференцировки эпителия напрямую влияет на развитие подлежащих структур [8]. Под базальной мембраной эпителиального пласта эндометрия определяются рыхло расположенные клетки, характеризующиеся полиморфизмом. Ультраструктурный уровень исследования позволяет установить, что клетки, расположенные в тесной близости к эпителию относятся к фибробластическому дифферону, секретирующему компоненты межклеточного вещества соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки. В более глубоких слоях стенки матки клетки дифференцируются в премиобласты, формирующие в последующем мышечную оболочку.

В течение второй недели постнатального развития крыс в этих удаленных от эпителиального пласта клетках заметно накопление компонентов сократительного аппарата, что позволяет говорить о наличии миобластов в формирующейся средней оболочке всех отделов матки.

К месячному возрасту крысы, и по окончанию подсосного периода процессы гистогенеза и дифференцировки тканевых элементов в миометрии матки также не завершаются. При световой микроскопии, без использования специфических методов окраски, миометрий выглядит как слой компактно расположенных клеток с базофильно окрашенной цитоплазмой (рис. 1).

При анализе средних значений толщины миометрия, видно, что значительный его рост со стороны шейки матки начинается от момента рождения и продолжается до 6 месяца постнатального онтогенеза (рис. 3). Мы считаем, что данный темп роста миометрия, пропорционален росту самого биологического объекта. Однако развития мышечной оболочки в шейке матки значительно заметнее, чем в рогах, что, вероятно, обусловлено формированием сфинктерного аппарата.

Иммуногистохимическое исследование гена пролиферации *ki*-67 в гладкомышечных клетках шейки матки свидетельствует о его положительной экспрессии. Несмотря на то, что митотический индекс у клеток миометрия матки, в том числе и будущего цервикального сфинктера после рождения животного постепенно снижается (1 неделя – 2,68±0,65%; 2 неделя – 1,58±0,48%; 1 месяц – 0,7±0,14%; 1,5 месяца – 0,08±0,04%), в этот период происходит увеличение толщины мышечной оболочки стенки матки. В последующем, при увеличении возраста крысы, проявлений положительной экспрессии гена пролиферации не наблюдается.

При применении антител к α-актину (*α–SMA*) в миометрии к концу 1 месяца жизни животного четко определяется слоистость. Полученные данные не противоречат литературным данным [6]. Стоит отметить, что положительная экспрессия вещества до подсосного периода выявляется в цитоплазме клеток неравномерно, а в виде мелкой зернистости.

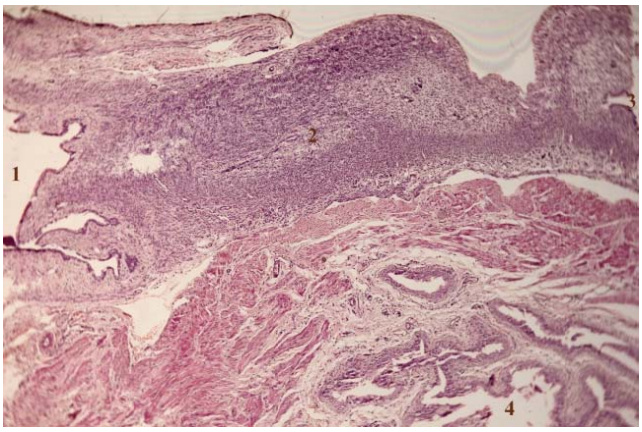


Рис. 1. Дистальный отдел матки крысы через месяц после рождения. Клетки миометрия сохраняют выраженную базофилию. Обозначения: 1 – влагалище; 2 – шейка матки и ее тело; 3 – рога матки; 4 – просвет мочевого пузыря. Окраска: гематоксилином и эозином. Увел. Об. 10Х

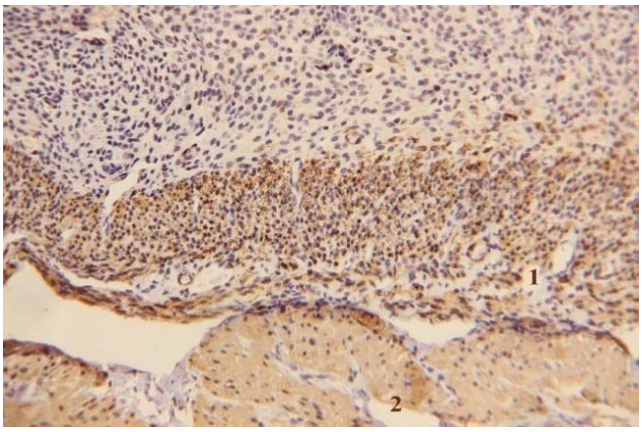


Рис. 2. Участок шейки матка крысы через месяц после рождения. 1 – миометрий тела матки крыс. 2 – мышечная оболочка мочевого пузыря. Метод ИГХ на α-гладкомышечный актин. Увел. 200Х

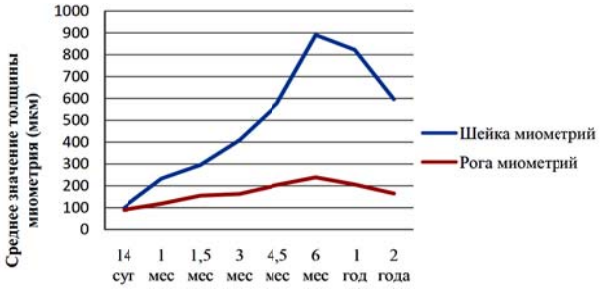


Рис. 3. Динамика изменений толщины миометрия матки белых беспородных крыс в постнатально онтогенезе в зависимости от отдела

Анализ толщины слоев миометрия матки также позволил выявить ряд особенностей его развития (табл. 1). Так, в шейке матки крысы рост общей толщины миометрия происходит преимущественно за счет внутреннего слоя, где формируется цервикальный круговой сфинктер. С 3 месяца онтогенеза, параллельно росту внутреннего слоя миометрия, отмечается увеличение толщины его сосудистого слоя. При этом утолщение миометрия с увеличением возраста животного выявляется во всех возрастных группах, кроме периода от 6 месяцев до 1 года, изменения показателей которых не являются статистически значимыми.

Таблица 1

Сравнительная характеристика средних значений толщины слоев миометрия в зависимости от возраста крысы

Локализация		Срок							
		14 суток	1 месяц	1,5 месяца	3 месяца	4,5 месяца	6 месяцев	1 год	2 года
		(A)	*(B)*	*(C)*	*(D)*	*(E)*	*(F)*	*(G)*	*(H)*
		Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)	Среднее (мкм)
Шейка	Внутренний слой	52.34	186.08 *A*	200.74 *A*	288.88 *ABC*	419.36 *ABCD*	534.74 *ABCDEH*	510.76 *ABCDEH*	400.05 *ABCD*
	Средний слой	20.53	21.32	21.65	75.60 *ABC*	112.24 *ABCD*	277.75 *ABCDEH*	237.89 *ABCDEH*	138.55 *ABCD*
	Наружный слой	25.52	25.48	73.03 *ABDEH*	45.04 *AB*	44.91 *AB*	78.19 *ABDEH*	73.97 *ABDEH*	57.35 *ABDE*
Рога	Внутренний слой	42.19	50.58 *A*	81.07 *AB*	83.65 *AB*	86.15 *AB*	87.94 *AB*	85.20 *AB*	79.64 *AB*
	Средний слой	14.95	21.64 *A*	26.11 *A*	28.05 *AB*	62.87 *ABCDH*	82.84 *ABCDEGH*	59.50 *ABCDH*	37.65 *ABCD*
	Наружный слой	32.32	46.38 *A*	48.44 *A*	51.22 *A*	54.65 *AB*	68.03 *ABCDEH*	61.20 *ABCDH*	47.77 *A*

Примечание: Результаты основаны на двусторонних критериях в предположении равенства дисперсий. Для каждой значимой пары ключ меньшей категории появляется в категории с большим средним. Уровень значимости для букв верхнего регистра (*A, B, C*): .05[1]

В рогах матки крысы внутренний слой миометрия начинает активный рост с момента окончания подсосного периода до 1,5 месяцев, а далее остается практически неизмененным (табл. 1). Рост сосудистого слоя миометрия рогов отличается нестабильной динамикой. Именно этот слой принимает самое активное участие в динамике изменений толщины миометрия рогов в период с 3-х-4,5 месяцев и до 2-х лет, пик роста которого приходится на 6 месяцев постнатального онтогенеза крысы. Стати-

стически значимыми также в основном являются изменения показателей с 4,5 месяцев и до 2-х лет.

Наружный слой миометрия, как шейки матки, так и ее рогов остается практическим неизменным на протяжении всего постнатального онтогенеза.

Известно, что половая зрелость у крыс наступает к 4-4,5 месяцам постнатального онтогенеза. Однако, как видно из гистограммы 1, с 4,5 месяцев до полугода, несмотря на снижение темпов роста самого биологического объекта, продолжает активно формироваться миометрий шейки матки. Все это говорит об активном ходе формообразовательных процессов. По данным ряда зарубежных исследователей, формирование шейки матки у человека также пролонгировано в развитии по сравнению с другими отделами матки [1,7].

Ультраструктурное изучение миоцитов миометрия крыс показывает, что от момента их рождения и с увеличением возраста, в цитоплазме клеток происходит накопление компонентов сократительного аппарата, а также перемещение последних с периферии цитоплазмы клетки ближе к ядру, что становится заметно к окончанию подсосного периода. Все это приводит к дифференцировке миоцитов в светлые или темные, и свидетельствует о становлении их контрактильной функции. Данные изменения свидетельствуют о том, что с 1-1,5 месяцев крысы увеличение толщины миометрия происходит за счет внутриклеточной гипертрофии, а не за счет пролиферации.

Гладкие миоциты образуют единую систему – ткань, в которой к этому времени сформированы межклеточные контакты. Миоциты взаимодействуют друг с другом при помощи десмосом, нексусов и простых неспециализированных контактов. В целом, к 4,5-6 месяцам онтогенеза крысы, тканевый состав шейки матки принимает дефинитивное строение.

За период от 1 года до 2 лет постнатального онтогенеза крыс в клетках миометрия часто встречаемости клеток с морфологическими признаками апоптоза увеличивается, что может говорить о начале процессов инволюции, что, вероятно, и приводит к уменьшению толщины миометрия.

Выводы. В постнатальном онтогенезе крыс миометрий матки является динамичной оболочкой матки, в которой выраженность закономерно протекающих процессов гистогенеза на разных этапах постнатального развития неодинакова. Процесс пролиферации клеток наиболее активно происходит в течение 1-1,5 месяцев после рождения животных и способствует формированию оболочек стенки шейки матки. По окончанию подсосного периода в миометрии матки крыс заметен активный рост его слоев, который сохраняется до 4,5 месяцев постнатального онтогенеза. Процессы роста наиболее выражены в миометрии шейки до 6 месяцев, что приводит к образованию цервикального сфинктера. Одновременно, в течение всего периода постнатального онтогенеза на основе детерминации осуществляется специфическая дифференцировка гладких миоцитов и интеграция их в функциональный синцитий. Инволютивные процессы проявляются увеличением частоты апоптоза и далее уменьшением толщины миометрия.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL ASPECTS OF RATS' UTERUS NECK AND HORNS MYOMETRIUM FORMATION IN POSTNATAL ONTOGENESIS

YU.V. GRIGORYEVA [*], G.N. SUVOROVA [*], S.N. IUKHIMETC[**], O.N. TULAEVA[*], S.N. CHEMIDRONOV [*], YU.V. MYAKISHEVA[*]

[*]*Samara state medical university, Chapayevskaya St., 227, Samara, 443001, Russia*
[**]*St. Joseph University in Tanzania, PO Box 11007, Dar Es Salaam, Tanzania*

Abstract. The research purpose was to clarify the morphological aspects of the postnatal histogenesis of the myometrium of the antlers and cervix of the uterus in albino rats.

Methods: We have used the electron microscopy and immune-histochemistry with the application of a set of monoclonal antibodies to smooth muscle actin and ki-67 proliferation gene. The research was conducted on 55 white outbred rats at ages: newborn, seven days, ten days, 14 days, 30 days, 45 days, the 3rd, 4th, 5th, sixth - month and one and two years old.

Results: Process of smooth myocytes proliferation is defined within 1-1.5 months after the birth of animals and promotes the formation of uterus wall myometrium. Active growth of rats' uterus myometrium

layers is noticeable by the termination of the suckling period. It remains in myometrium of horns to 4.5 months, and in the neck till six months and leads to the formation of a cervical sphincter. Also during the whole period of postnatal ontogenesis by determining specific differentiation of smooth myocytes and their integration into a functional syncytium is carried out. Processes of an age involution are shown by increasing the frequency of a myocytes apoptosis and further decrease of the thickness of a wall.

Conclusions: In postnatal ontogenesis, the rats' myometrium is the active layer of uterus wall, where expression of naturally proceeding processes of histogenesis at different stages of postnatal ontogenesis is heterochronic.

Key words: uterus, histogenesis, myometrium, leiomyocytes, outbred rats.

Литература

1. Коновалов П.К., Овсянников Ф.А., Иванов Д.О., Митрофанова Л.Б. Морфологическое исследование миометрия в различные периоды развития и ремоделирования матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13, № 2. С. 37–43.

2. Малакшинова Л.М., Попов А.П. Гистометрия матки крольчих // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. № 8-3. С. 28–30.

3. Санькова И.В., Овсеенко Т.Е., Смирнова А.В. Возрастные особенности строения стенки матки // Морфология. 2006. Т. 129, № 4. С. 109.

4. Туаева З.С., Тотоева О.Н., Тотоева З.Н. Гистотопография мышечного слоя матки на протяжении постнатального онтогенеза // Журнал анатомии и гистопатологии. 2012. Т. 1, № 4. С. 49–54.

5. Хасанов А.А., Бакирова И.А. Новые подходы к изучению нарушений сократительной деятельности матки в современном акушерстве // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9, № 1. С. 51–56.

6. Brody J.R., Cunha G.R. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: I. Normal development // Am J Anat. 1989. Vol. 186, №1. P. 1-20.

7. Cramer S.F., Oshri A., Heller D.S. A Study of Myometrial Growth and Development // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015. Vol. 28, №5. P. 387–394. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.12.002.

8. Cunha G.R., Young P., Brody J.R. Role of uterine epithelium in the development of myometrial smooth muscle cells // Biol Reprod. 1989. Vol. 40, №4. P. 861–871.

References

1. Konovalov PK, Ovsyannikov FA, Ivanov DO, Mitrofanova LB. Morfologicheskoe issledovanie miometriya v razlichnye periody razvitiya i remodelirovaniya matki [Morphological study of oxytocics in various periods of development and remodeling of the uterus]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(2):37-43. Russian.

2. Malakshinova LM, Popov AP. Gistometriya matki krol'chih [Gistometrija uterus krolchih]. Mejdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii jurnal. 2015;8-3:28-30. Russian.

3. San'kova IV, Ovseenko TE, Smirnova AV. Vozrastnye osobennosti stroeniya stenki matki [Age structure of the wall of the uterus]. Morfologiya. 2006;129(4):109. Russian.

4. Tuaeva ZS, Totoeva ON, Totoeva ZN. Gistotopografiya myshechnogo sloya matki na protyajenii postnatal'nogo ontogeneza [Gistotopografija muscular layer of the uterus during the postnatal ontogenesis]. Jurnal anatomii i gistopatologii. 2012;1(4):49-54. Russian.

5. KHasanov AA, Bakirova IA. Novye podhody k izucheniyu narushenii sokratitel'noi deyatel'nosti matki v sovremennom akusherstve [New approaches to the study of the contractile uterine activity violations in modern obstetrics]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010;9(1):51-6. Russian.

6. Brody JR, Cunha GR. Histologic, morphometric, and immunocytochemical analysis of myometrial development in rats and mice: I. Normal development. Am J Anat. 1989;186(1):1-20.

7. Cramer SF, Oshri A, Heller DS. A Study of Myometrial Growth and Development. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(5):387-94. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.12.002.

8. Cunha GR, Young P, Brody JR. Role of uterine epithelium in the development of myometrial smooth muscle cells. Biol Reprod. 1989;40(4):861-71.

9. Stepanov P.F., Sapozhnikov A.G.[Development of the uterine microcirculatory bed in postnatal ontogeny // Arkh Anat Gistol Embriol. 1987. Vol. 93, №7. P. 22–33.

9. Stepanov PF, Sapozhnikov AG. Development of the uterine microcirculatory bed in postnatal ontogeny. Arkh Anat Gistol Embriol. 1987;93(7):22-33.

10. Sosa-Stanley J.N., Bhimji S.S. Anatomy, Pelvis, Uterus. 2017 Nov 15. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books /NBK470297/

10. Sosa-Stanley JN, Bhimji SS. Anatomy, Pelvis, Uterus. 2017 Nov 15. StatPearls[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK470297/

Библиографическая ссылка:
Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Юхимец С.Н., Тулаева О.Н., Чемидронов С.Н., Мякишева Ю.В. Сравнительные морфологические аспекты становления миометрия рогов и шейки матки крыс в постнатальном онтогенезе // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 164–169. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16174

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 170–175

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 170–175

УДК: 616.34-002-018-094-07

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА И МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Г.Н. СУВОРОВА, Ю.В. МЯКИШЕВА, С.Е. КАТОРКИН, П.С. АНДРЕЕВ, О.Е. ДАВЫДОВА, А.В. ЛЯМИН, Е.Е. КРУГЛОВ, П.А. СУХАЧЕВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинской университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучение микробного состава биоптатов при язвенном колите.

Материалы и методы исследования. Микроскопию препаратов осуществляли после окраски их гематоксилином и эозином с использованием микроскопа *Leika ICC50 HD*. Микробиологическое исследование осуществляли с помощью стандартных биохимических реакций и с использованием хромато-масс-спектрометра *MALDI MASS-MICROFLEX* (*Bruker Daltoniks*). Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы *SPSS Statistics* 20.0.

Результаты и их обсуждение. Проведено гистологическое и микробиологическое исследование биоптатов стенки кишечника у 25 пациентов с язвенным колитом (n=111). В 83,0% случаев (n=19) определен полный комплекс диагностических признаков, характерных для язвенного колита. В 50% случаев наблюдалась выраженная активность воспалительного процесса (n=12), в 30% – умеренная (n=7), в 20% – минимальная степень активности воспаления (n=5). При выраженном воспалении наблюдалась полиморфная картина изменений в слизистой оболочке кишечника. У двух пациентов, слизистая оболочка которых заселена бактериями, была выявлена метаплазия покровного эпителия в многослойный. У 33,0% пациентов (n=7) обнаружена деформация крипт, для которой характерны полиморфные изменения. В 70,9% случаев у пациентов с умеренной и выраженной степенью воспаления в биоптатах определялась *Escherichia coli* (n=17), у 22,6% – *Klebsiella pneumonia* (n=5), 3,2% – *Enterococcus cloacae* (n=1), 3,2% – *Aeromonas hydrophyes* (n=1). В 16,7% наблюдалось сочетание двух микроорганизмов (n=4).

Выводы. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение микробиологического исследования биоптатов стенки кишечника пациентам с язвенным колитом, что способствует оптимизации выбора антибактериальных препаратов, осуществлению контроля эффективности терапии заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, микрофлора.

Введение. В настоящее время одной их актуальных проблем для специалистов различного профиля является диагностика и лечение *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК). Это обусловлено не только ростом заболеваемости данной патологией, преобладанием тяжелых осложненных форм с высокой летальностью, но и трудностью диагностики и контроля эффективности терапии [11]. Как известно, ВЗК развиваются в результате патологического иммунного ответа на антигены кишечной микрофлоры при наличии наследственной предрасположенности, имеют хроническое рецидивирующее течение [12]. К данной группе заболеваний относятся *язвенный колит* (ЯК), *болезнь Крона* (БК), *неклассифицируемый колит* (НК) с сочетанием клинико-морфологических признаков ЯК и БК, «микроскопические» колиты (лимфоцитарный, коллагеновый, кистозный). Сложности в выявлении и постановке точного диагноза обусловлены также сходством клинической картины, отсутствием специфических лабораторных критериев для дифференциации некоторых нозологических форм ВЗК, в частности, ЯК и БК [4,6]. На сегодняшний день золотым стандартом диагностики ВЗК является морфологическое изучение колонобиоптатов. Однако, некоторые исследования свидетельствуют об относительной неспецифичности большинства отдельно взятых гистологических критериев диагностики ЯК и БК, отличии их лишь частотой обнаружения у разных пациентов [1,5,7]. Большое значение в патогенезе ЯК и БК придается антигенам нормальной микрофлоры, к которой утрачивается толерантность иммунной системы, а также условно-патогенным микроорганизмам, которые непрерывно стимулируют иммунную систему кишечника, что лежит в основе запуска и поддержания аутоиммунного процесса [1,2,6,8, 10,12,13]. Следствием этого являются высокие титры антител у больных ВЗК к различным кишечным бактериям и их производным, что используется в клинической практике для вери-

фикации диагноза, оценки активности процесса, прогнозирования течения заболевания и ответа на терапию [3]. В этом плане актуальным является микробиологическое исследование биоптатов стенки кишечника больных ВЗК, которое дополнит гистологический анализ, позволит детализировать причину развития патологии, осуществлять выбор метода лечения, мониторинг успешности терапии.

Цель исследования – изучение микробного состава биоптатов при язвенном колите.

Материалы и методы исследования. Исследовано 111 биоптатов 25 пациентов с клиническим диагнозом «Язвенный колит, стадия обострения», из них 60% мужчин, 40% – женщин. Средний возраст пациентов составил 35,6±3,5 года. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. *Критериями включения* пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, пол любой, отсутствие беременности, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. *Критериями исключения* пациентов из исследования были: отказ пациента от участия на любом этапе лечения, невозможность сотрудничать с пациентом, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и остром периоде, беременность, период лактации. Диагноз ставился на основании стандартных протоколов обследования пациентов. Все пациенты с язвенным колитом проходили стандартную терапию.

Взятие биоптатов осуществлялось при проведении эндоскопического исследования по стандартной методике. Биологический материал брали с дна язвенной поверхности с разных участков толстого и тонкого кишечника после удаления фибринового налета. Микроскопию препаратов осуществляли после окраски их гематоксилином и эозином с использованием микроскопа *Leika ICC50 HD*. Биоматериал для микробиологического исследования сразу после взятия доставляли в микробиологическую лабораторию в сухой стерильной пробирке. Определение вида микроорганизмов осуществляли с помощью стандартных биохимических реакций и с использованием хромато-масс-спектрометра *MALDI MASS-MICROFLEX* (*Bruker Daltoniks*). Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы *SPSS Statistics*.20.0. Рассчитывали среднее арифметическое (*M*), стандартную ошибку среднего (*m*). Различия между анализируемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов эндоскопического исследования выявлено, что у 30 и 20% пациентов поражение слизистой оболочки кишечника носило тотальный и субтотальный характер соответственно, в 50% случаев поражались разные отделы кишечника (левостороннее поражение, проктит, проктосигмоидит, илеит).

При гистологическом исследовании у 24 пациентов выявлены морфологические признаки язвенного колита, в одном случае выявлены гистологические признаки болезни Крона.

У пациентов с язвенным колитом в 50% случаев наблюдалась выраженная активность воспалительного процесса, у 30% – умеренная, у 20% – минимальная степень активности воспаления.

При выраженном воспалении наблюдалась полиморфная картина изменений в слизистой оболочке кишечника. В большинстве случаев (67,0%) выявлены кровоизлияния в собственной пластинке со скоплением под эпителием эритроцитов и плазматических клеток, периваскулярный отек, отечность, либо фиброз межклеточного вещества соединительной ткани, очаговая инфильтрация подэпителиального слоя бактериями (рис. 1).

У 33,0% пациентов обнаружена деформация крипт, для которой характерны полиморфные изменения: часто возникает утолщение эпителия, который может иметь вид многорядного, или даже многослойного. Многие участки становятся безэпителиальными, в них появляется лимфоидная инфильтрация, скопление эозинофилов, грануляционная ткань, или даже щелевидные язвы (рис. 2А). Мышечная пластинка становится отечна, наблюдается дезинтеграция мышечных клеток, между миоцитами возникает лейкоцитарная инфильтрация (рис. 2Б). В участках с разрушенным эпителием выявлено нарушение рельефа крипт. В подслизистом слое также возникает отечность стромы, появляются очаговые скопления лимфоцитов (рис. 2В).

У двух пациентов, у которых слизистая оболочка заселена бактериями, была выявлена метаплазия покровного эпителия в многослойный. В обоих случаях это сопровождалось очаговой инфильтрацией лимфоцитами всей собственной пластинки и подслизистой оболочки кишечника.

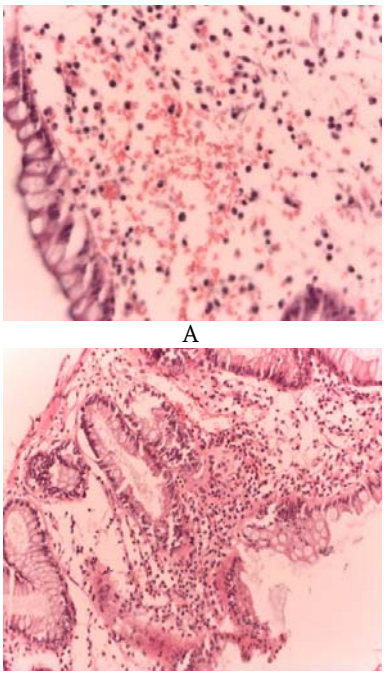


Рис. 1. Стенка толстой кишки пациента с язвенным колитом с выраженной степенью воспаления (А – скопления эритроцитов под эпителием; Б – отек собственной пластинки и подслизистой оболочки; В – периваскулярный отек, инфильтрация соединительной ткани бактериями). Ув. ×40

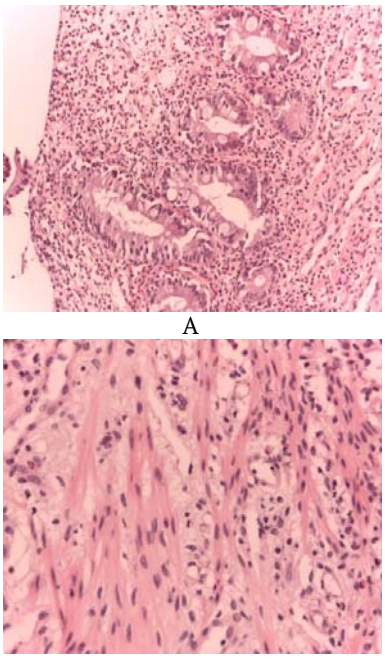


Рис. 2. Полиморфные изменения крипт толстой кишки пациента с язвенным колитом. Ув. ×20, 40

При тотальном поражении стенки кишечника наблюдалось выраженное воспаление, характеризующееся отечностью, инфильтрацией лимфоцитами подслизистого слоя и собственной пластинки стенки тонкой и толстой кишки, локальным эндоваскулитом, сглаживанием структуры крипт, скоплением бактерий в слизистой оболочке тонкой кишки, появлением даже в криптах толстой кишки клеток Панета. Последнее, вероятно, является ответной реакции на увеличение количества микроорганизмов в исследуемых тканях, так как эти клетки способны вырабатывать лизоцим, обладающий бактерицидным действием (рис. 3).

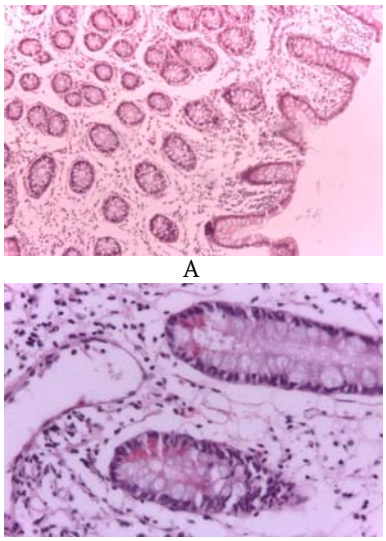


Рис. 3. Стенка толстой (А) и тонкой (Б) кишки при тотальном поражении. Ув. ×20, 40

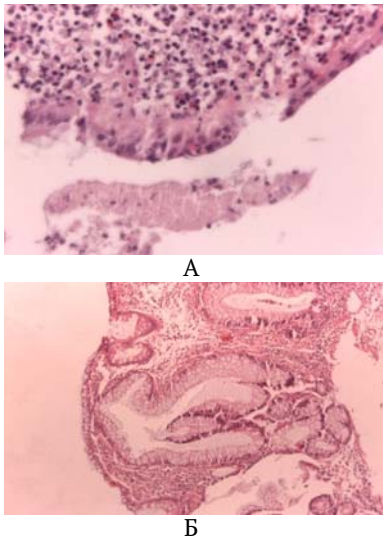


Рис. 4. Патоморфологическая картина умеренной (А) и минимальной (Б) степени воспаления при язвенном колите. Ув. ×40, 20

Для умеренной степени воспаления в 87,0% случаев характерно нарушение структуры поверхностного эпителия, сопровождающееся скоплением под ним и в собственной пластинке эо-

зинофилов, нейтрофилов, плазматических клеток, макрофагов, расширением капилляров, явлениями стаза, вакуольной дистрофией клеток, в том числе миоцитов в мышечной пластинке, скоплением палочковидных бактерий (рис. 4А).

При минимальной активности процесса у 41,0% больных определено увеличение количества бокаловидных клеток в криптах, разветвление крипт, в поверхностном эпителии бокаловидные клетки единичны, или отсутствуют, собственная пластинка отечна, преобладают плазматические клетки, отмечается расширение сосудов, выход эритроцитов в окружающие ткани, скопления бактерий не выявлены (рис. 4Б).

Таким образом, у всех наблюдаемых пациентов имеется характерная для язвенного колита полиморфная гистологическая картина, характеризующая разную выраженность воспалительного процесса. Однако, у разных больных выявлены отдельные диагностические признаки, полный комплекс которых определен в 83,0% случаев. Данный факт согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми у 10-15% пациентов наблюдается «перекрест» клинико-морфологических признаков ЯК и БК [1,8]. В нашем исследовании, при клинической и эндоскопической картине *язвенного колита*, *болезнь Крона* гистологически выявлена у одного пациента. В связи с этим актуален поиск информативных специфических маркеров клинической и морфологической диагностики ВЗК и объективных критериев оценки их активности и эффективности терапии. Учитывая, что в 100% случаев при умеренной и выраженной степени воспаления в стенке кишечника обнаружены бактерии, было проведено микробиологическое исследование биоптатов с определением видовой принадлежности микроорганизмов. При анализе полученных результатов выявлено, что преобладающим видом среди выделенных микробов были представители семейства *Enterobacteriacae*. *Escherichia coli* определялась в биоптатах у 70,9% пациентов. В 22,6% случаев обнаружена *Klebsiella pneumonia*, в 3,2% – *Enterococcus cloacae*, 3,2% – *Aeromonas hydrophyes* (рис. 5).

Необходимо отметить, что в 16,2% случаев наблюдалось сочетание двух видов микроорганизмов. Интересным является тот факт, что данная картина наблюдалась у пациентов с выраженной степенью воспаления, один из них имел признаки метаплазии кишечного эпителия. В большинстве случаев выявлено сочетание *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*. В 16,2% случаев наблюдалось сочетание двух видов микроорганизмов. Интересным является тот факт, что данная картина наблюдалась у пациентов с выраженной степенью воспаления, один из них имел признаки метаплазии кишечного эпителия. В большинстве случаев выявлено сочетание *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*.

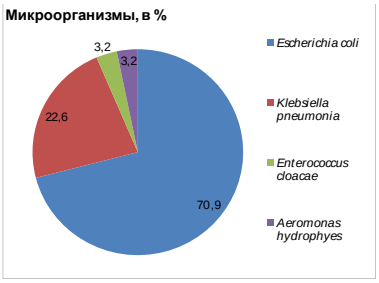


Рис. 5. Соотношение видов микроорганизмов (%), выделенных из биоптатов стенки кишечника пациентов с язвенным колитом

Выводы. Таким образом, в результате проведенного гистологического исследования *язвенный колит* диагностирован в 24 случаях из 25. Выявлена полиморфная картина воспалительного поражения стенки кишечника, полный комплекс диагностических признаков определен в 83,0% случаев. У 100% пациентов с умеренной и выраженной степенью воспаления в собственной пластинке и подслизистом слое кишки выявлено наличие микроорганизмов. В ходе микробиологического исследования определено, что преобладающими видами являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*. У пациентов с выраженной степенью воспаления в 16,2% случаев наблюдается их сочетание. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение микробиологического исследования биоптатов стенки кишечника при язвенном колите у пациентов с гистологическими признаками умеренного и выраженного воспалительного процесса. Данный подход в сочетании с тестами на антибиотикоустойчивость и чувствительность выделенных микробов позволит оптимизировать выбор антибактериальных препаратов, осуществлять контроль эффективности терапии заболевания.

HISTOLOGY AND MICROBIC LANDSCAPE WITH ULCERATIVE COLITIS

G.N. SUVOROVA, YU.V. MYAKISHEVA, S.E. KATORKIN, P.S. ANDREEV, O.E. DAVYDOVA, A.V. LYAMIN, E.E. KRUGLOV, P.A. SUHACHEV

Samara state medical university, Chapayevskaya St., 89, Samara, 443099, Russia

Abstract. The research purpose was to study the microbial composition of biopsies in ulcerative colitis.

Methods: Microscopy of the preparations was carried out after staining them with hematoxylin and eosin using a Leika ICC50 HD microscope. The microbiological study was carried out using standard biochemical reactions and using a MALDI MASS-MICROFLEX chromatography-mass spectrometer (Bruker Daltoniks). Statistical processing of data was using the computer program SPSS Statistics.20.0.

Results: Histological and microbiological examination of intestinal biopsy specimens was performed in 25 patients with ulcerative colitis (n = 111). In 83.0% of cases (n = 19), a complete set of diagnostic signs, characteristic of ulcerative colitis was determined. In 50% of cases, pronounced activity of the inflammatory process (n = 12) was observed, in 30% - moderate (n = 7), in 20% - minimal degree of inflammation activity (n = 5). At the expressed inflammation the polymorphic picture of changes in a mucosa of an intestine was observed. In two patients, the mucous membrane of which is filled with bacteria, metaplasia of the covering epithelium was revealed in the multilayer epithelium. In 33.0% of patients (n = 7), a deformation of crypts was observed, which is characterized by polymorphic changes. In 70.9% of patients with moderate to severe inflammation, Escherichia coli (n = 17), 22.5% *Klebsiella pneumonia* (n = 5), 3.2% *Enterococcus cloacae* (n = 1)), 3.2% - *Aeromonas hydrophyes* (n = 1). In 16.7% a combination of two microorganisms was observed.

Conclusions: The obtained results recommend the microbiological examination of biopsy specimens of the intestinal wall to patients with ulcerative colitis to optimize the choice of antibacterial drugs, and control the effectiveness of therapy of the disease.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, microflora.

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. №3. С. 4–15.

2. Денисов Н.Л., Иванов А.В., Иванова Н.В. Клинические, иммунологические, генетические и микробиологические аспекты патогенеза синдрома раздраженного кишечника и язвенного колита // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т.8, №3. С. 94–98.

3. Конович Е.А., Халиф И.Л. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19, № 5. С. 72–77.

4. Кононов А.В. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительного тракта: Клинически рекомендации Российского общества патологоанатомов. Омск–Москва, 2016.

References

1. Ahrieva HM, Tertychnyi AS, Maev IV, Zairat'yanc OV. Klassifikaciya i morfologicheskaya diagnostika yazvennogo kolita i bolezni Krona [Classification and morphological diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease]. Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya. 2017;3:4-15. Russian.

2. Denisov NL, Ivanov AV, Ivanova NV. Clinical, immunological, genetic and microbiological aspects of the pathogenesis of irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pi-rogova. 2013;8(3):94-8. Russian.

3. Konovich EA, Halif IL. Perinuklearnye antineitrofil'nye citoplazmaticheskie antitela u bol'nyh yazvennym kolitom i bolezn'yu Krona [Perinuklearnye antinejtrofilnye cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease]. Rossiiskii jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2009;19(5):72-7. Russian.

4. Kononov AV. Prijiznennaya patologoanatomicheskaya diagnostika boleznei organov pischevaritel'nogo trakta: Klinicheski re-komendacii Rossiiskogo obschestva patolo-goanatomov [Vivo pathoanatomical diagnosis of digestive organs diseases: clinically recommendations of the Russian society of pa-

5. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2013. №10. С. 69–71.

6. Ставцев Д.С., Астрелина Т.А., Князев О.В., Пухликова Т.В. Значение иммуногенетических HLA-маркеров в развитии язвенного колита // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №6. С. 22–26.

7. Суворова Г.Н., Жуков Б.Н., Андреев П.С. Морфологические особенности слизистой оболочки кишечника у больных с обострением неспецифического язвенного колита до и после проведения эндолимфатической терапии // Врач – аспирант. 2012. № 51. С. 63–72.

8. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // Практическая медицина. 2012. № 3. С. 17–22.

9. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е. Особенности эпидемиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника: состояние проблемы // Теоретические вопросы медицины. 2011. № 2. С. 175–180.

10. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я., Третьякова Ю.И. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 1. Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация // Клиническая медицина. 2013. №11. С. 27–33.

11. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann G.N. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1312 p.

12. Marinov V. Investigation of two models of trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats // Trakia Journal of Sciences. 2015. Vol. 13, Suppl. 2. P. 49–54.

13. Szalai Z. Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced acute colitis // Acta Biologica Szegediensis. 2014. Vol. 58. P. 127–132.

thologists]. Omsk–Moscow; 2016. Russian.

5. Rivkin VL, Kapuller LL. Vospalitel'nye zabolevaniya tolstoi kishki. Sovremennoe sostoyanie problemy [Inflammatory diseases of the large intestine. The current state of the problem]. Medicinskii sovet. 2013;10:69-71. Russian.

6. Stavcev DS, Astrelina TA, Knyazev OV, Puhlikova TV. Znachenie immunogeneticheskih NLA-markerov v razvitii yazvennogo kolita [The value of the immunogeneticheskih HLA markers in the development of ulcerative colitis]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2014;6:22-6. Russian.

7. Suvorova GN, Jukov BN, Andreev PS. Morfologicheskie osobennosti slizistoi obolochki kishechnika u bol'nyh s obostreniem nespecificheskogo yazvennogo kolita do i posle provedeniya endolimfaticheskoi terapii [Morphological features of intestinal mucosa in patients with acute exacerbation of nonspecific ulcerative colitis before and after the endolymphatic therapy]. Vrach – aspirant. 2012;51:63-72. Russian.

8. Tkachev AV, Mkrtchyan LS, Nikitina KE, Volynskaya EI. Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika: na perekrestke problem [Inflammatory bowel disease: at the crossroads of problems]. Prakticheskaya medicina. 2012;3:17-22. Russian.

9. Tkachev AV, Mkrtchyan LS, Nikitina KE. Osobennosti epidemiologii i patogeneza vospalitel'nyh zabolevanii kishechnika: sostoyanie problemy [Especially the epidemiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease: State of the problem]. Teoreticheskie voprosy mediciny. 2011;2:175-80. Russian.

10. Cimmerman YaS, Cimmerman IYa, Tret'yakova YuI. Yazvennyi kolit i bolezn' Krona: sovremennye predstavleniya. Chast' 1. Definiciya, terminologiya, rasprostranennost', etiologiya i patogenez, klinika, oslojneniya, klassifikaciya [Ulcerative colitis and Crohn's disease: a modern view. Part 1. Definition, terminology, prevalence, etiology and pathogenesis, clinic, complications, classification]. Klinicheskaya medicina. 2013;11:27-33. Russian.

11. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

12. Marinov V. Investigation of two models of trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. Trakia Journal of Sciences. 2015;13(2):49-54.

13. Szalai Z. Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced acute colitis. Acta Biologica Szegediensis. 2014;58:127-32.

Библиографическая ссылка:
Суворова Г.Н., Мякишева Ю.В., Каторкин С.Е., Андреев П.С., Давыдова О.Е., Лямин А.В., Круглов Е.Е., Сухачев П.А. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 170–175.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 176–180

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 176–180

УДК: 611.08:611:611.12+611.16 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16176

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ МИОКАРДА БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Т.П. САТАЕВА, И.В. ЗАДНИПРЯНЫЙ

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», бул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295006, Россия, e-mail: tanzcool@mail.ru

Аннотация. Проблема гипоксических воздействий на организм человека и животных привлекает внимание широкого круга исследователей, поскольку в процессе жизнедеятельности организм сталкивается и вынужден адаптироваться к гипоксии различного генеза. Целью данного исследования явилось изучение морфологических особенностей миокарда у беременных и новорожденных крыс в условиях длительной гипобарической гипоксии. Основанием для выбора модели послужило то, что биологическая модель гипоксической формы гипоксии относится к категории хорошо управляемых состояний, позволяет получить динамическую характеристику нарастающего процесса. В таких условиях можно выявить регуляторную направленность в изменении метаболической адаптации в общем комплексе гипоксических сдвигов, выявить интеграцию между кислородным режимом системы и ее метаболическим ответом. Проведенный анализ морфологии кардиомиоцитов, а также компонентов сосудистого русла миокарда у 14 беременных и 19 новорожденных крыс, перенесших гипобарическую гипоксию, выявил сходные между собой дистрофические и деструктивные изменения, более выраженные у новорожденных. Основные морфологические признаки гипоксического повреждения миокарда у беременных и новорожденных крыс были представлены в виде явлений смешанной дистрофии, отека и деструкции сократительных кардиомиоцитов, контрактур и лизиса миофибрилл, периваскулярного отека, капиллярного полнокровия, запустевания и спазма артериол. По-видимому, депопуляция кардиомиоцитов и снижение в них регенераторно-пластических реакций составляют основные механизмы развития сердечной недостаточности при гипоксическом воздействии и определяют характер ремоделирования сердца по дилатационному варианту.

Ключевые слова: гипобарическая гипоксия, кардиомиоциты, миокард, беременные, новорожденные, крысы.

Проблемы профилактики и коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы являются приоритетными в клинической физиологии и медицине, поскольку остаются одной из основных причин высокой смертности. Проблема гипоксических воздействий на организм человека и животных привлекает внимание широкого круга исследователей, поскольку в процессе жизнедеятельности организм сталкивается и вынужден адаптироваться к гипоксии различного генеза [2].

В современных условиях течение беременности во многом зависит от возрастающей частоты воздействия на организм беременной неблагоприятных экзогенных факторов [1,3]. По данным ВОЗ, частота встречаемости анемической гипоксии у беременных в странах с различным уровнем жизни значительно возросла и колеблется от 21 до 80% [4]. В связи с тем, что биологическое действие большинства неблагоприятных факторов реализуется в виде различных заболеваний, развивающихся в течение беременности и связанных с недостатком кислорода в тканях матери и плода, реакция системы мать-плод на гипоксию представляют особый интерес. Хроническая гипоксия плода, наблюдаемая при заболеваниях сердечно-сосудистой системы матери, обусловливает развитие окислительного стресса, эндогенной интоксикации. При гипоксии/реоксигенации в кардиомиоцитах увеличивается продукция *активных форм кислорода* (АФК), индуцируется апоптоз, нарушается трансмембранный потенциал в митохондриях, происходит повреждение антиапоптозных белков семейства *bcl*-2, высвобождение цитохрома с, активация каспазы-3 и каспазы-9, снижается активность магнийзависимой супероксиддисмутазы [6].

Цель исследования – изучение морфологических особенностей миокарда у беременных и новорожденных крыс в условиях длительной гипобарической (высотной) гипоксии.

Материалы и методы исследования. В экспериментальной работе были использованы

14 самок крыс линии *Wistar* весом 180-200 г, и их потомстве – 19 новорожденных крысятах. На протяжении всего эксперимента животные содержались в стандартных условиях при свободном доступе к пище и воде. Для индукции беременности к каждой самке подсаживали половозрелых крыс-самцов из расчета два самца к четырем самкам. Длительная гипобарическая гипоксия моделировалась после определения индивидуальной чувствительности по Л.Д. Лукьяновой, в работе использовали низкоустойчивых крыс. Животные содержались в виварии, уход за ними осуществлялся в соответствии с нормами и правилами обращения с лабораторными животными. Крысы выводились из эксперимента путем декапитации под наркозом (эфир с хлороформом) в соответствии с «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 №267).

На протяжении всей беременности животных ежедневно на 1 час погружали в прозрачную барокамеру, снабженную манометром, предохранительным клапаном, щелочным поглотителем для устранения избытка углекислого газа, где создавалось давление ниже атмосферного, что соответствовало подъему на 6000 м над уровнем моря: (354,2 мм.рт.ст.), что эквивалентно умеренно интенсивному гипоксическому воздействию [2]. Основанием для выбора модели послужило то, что биологическая модель гипоксической формы гипоксии относится к категории хорошо управляемых состояний, позволяет получить динамическую характеристику нарастающего процесса. В таких условиях можно выявить регуляторную направленность в изменении метаболической адаптации в общем комплексе гипоксических сдвигов, выявить интеграцию между кислородным режимом системы и ее метаболическим ответом.

В течение первых суток жизни сердца 19 крысят и вышеуказанных самок после проведения торако- и перикардиотомии извлекались и мгновенно помещались в кардиоплегический раствор (0,9% *KCl* при температуре 0^0C), чем достигалась остановка сердца в диастолу.

Объектом морфологических исследований служила ткань сердца. Миокард фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующей обработкой в спиртах возрастающей концентрации, заключением в парафин и приготовлением срезов толщиной 5-7 мкм согласно общепринятым методикам. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином (обзорные препараты), а также по Маллори для выявления волокон соединительной ткани. При исследовании неокрашенных и окрашенных гематоксилином и эозином препаратов в поляризованном свете придерживались классификации повреждений кардиомиоцитов Ю.Г. Целлариуса и соавт. (1980) с дополнениями К.К. Даукши (1988). Согласно представленным критериям выделяли обратимый и необратимый типы повреждений. К обратимому типу повреждений относили сегментарные контрактуры I-II степени (изменение миофибрилл с укорочением *I*-дисков, сближение дисков А). К необратимому типу повреждений относили исчезновение поперечной исчерченности, глыбчатый распад и лизис миофибрилл, контрактуры III степени (сближение дисков *A*).

В настоящей работе был использован метод электронно-микроскопического исследования. Образцы миокарда левого желудочка фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,2М какодилатном буфере с *pH*=7,2 при температуре +4°*C* и постфиксировали в 1% растворе OsO_4 на холоде в течение 4 ч. В дальнейшем дегидратировали биоптаты в этаноле восходящей концентрации, заливали в эпон-812. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме УМТП-7 (Украина).

Микропрепараты поперечного среза сердца, окрашенные гематоксилином-эозином, изучали на микроскопе *Olympus CX*-3 (Япония). Все исследования производили с использованием средств измерительной техники, прошедших метрологическую поверку, и вспомогательного оборудования, прошедшего аттестацию на базе отдела морфологии с электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С. И. Георгиевского.

Результаты и их обсуждение. На гистологических препаратах миокарда самок отмечались признаки диффузного межмышечного отека. Основные структурные изменения миокарда характеризовались признаками повреждения в виде набухания кардиомиоцитов, гомогенизации их саркоплазмы. При поляризационной микроскопии некоторые клетки имели нечеткие контуры, в них практически не

прослеживалась поперечная исчерченность, отмечался глыбчатый распад миофибрилл, гиперрелаксация саркомеров и участки миоцитолиза. Отдельные группы кардиомиоцитов были истончены, их саркоплазма имела неравномерную окраску (рис. 1а). Сосудистая сеть отличалась неравномерностью изменений: участки сужения чередовались с расширением просветов сосудов с плазменным пропитыванием их стенок, развитием паравазального отека и диапедеза эритроцитов в окружающую ткань. На месте погибших кардиомиоцитов выявлялись очаги новообразованной соединительной ткани. Вблизи них располагались гипертрофированные кардиомиоциты с крупными ядрами. Разрастание соединительной ткани отмечалось вокруг артериол, венул и по ходу капилляров (рис. 1б). Одновременно прослеживались признаки гиперемии миокарда, расширение артерий, артериол, венул и вен.

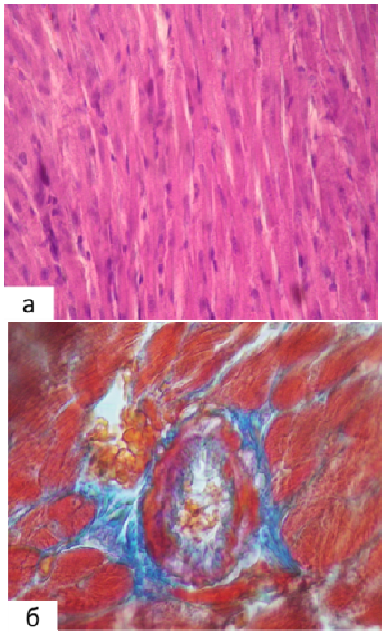


Рис. 1. а – признаки интерстициального отека. Окр. гематоксилином и эозином, ×400. б – новообразованная соединительная ткань вокруг полнокровных сосудов. Окр. По Маллори, ×400

По данным электронной микроскопии мышечные волокна ряда кардиомиоцитов самок крыс демонстрировали относительно сохранную структуру: их поперечная исчерченность была сохранена, выявлялись митохондрии небольших размеров с четко очерченными кристами, располагающиеся в саркоплазме в несколько рядов, что расценивалось как компенсаторная реакция на гипоксическое воздействие. Наблюдалось расширение канальцев агранулярного саркоплазматического ретикулума, увеличение количества рибосом на мембранах гранулярного саркоплазматического ретикулума и вблизи него. Однако было выявлено, что после длительного воздействия гипобарической гипоксии у ряда кардиомиоцитов развивались литические повреждения миофибрилл, представлявшие основной субстрат сократительной митохондриальной недостаточности. Миофибриллы становились менее плотными, во многих саркомерах появлялись пустоты, в некоторых случаях отмечался тотальный лизис миофиламентов в пределах саркомера с наиболее выраженными изменениями в околоядерной зоне. Однако наибольшее значение в повреждении миокарда и развитии кардиомиопатии имели деструктивные изменения митохондрий, что проявлялось нарушением структуры их мембран и просветлением матрикса с лизированием крист. По мнению ряда авторов, повреждение митохондрий кардиомиоцитов приводит к уменьшению выработки АТФ, что обуславливает снижение или угнетение биосинтетических реакций, и активирует возможный запуск апоптоза клеток [5].

Гистологическая картина миокарда новорожденных крысят, перенесших внутриутробную гипоксию, характеризовалась значительной гетерогенностью. Изменения миокарда в этот срок эксперимента были обусловлены нарастанием обратимых и, в большей степени, необратимых изменений. Наряду с неизмененными участками часто встречались очаги дистрофии и некроза кардиомиоцитов. На фоне гомогенизации саркоплазмы отмечались участки глыбчатого распада миофибрилл, гиперрелаксация саркомеров, появлялись контрактуры II-III степени. В зоне очагов некроза выявлялась полиморфноклеточная инфильтрация. В отдельных полях зрения погибшие кардиомиоциты были замещены соединительной тканью. Ядра некоторых кардиомиоцитов были уменьшены в размерах и отличались неровными контурами (рис. 2а). Сосудистая сеть была представлена расширенными и суженными капиллярами. Обращало на себя внимание выраженное расширение паравазальных пространств, плазменное пропитывание стенок сосудов с нарушением целостности эндотелия, наличие интерстициального отека, что приводило к разобщенности и истончению кардиомиоцитов.

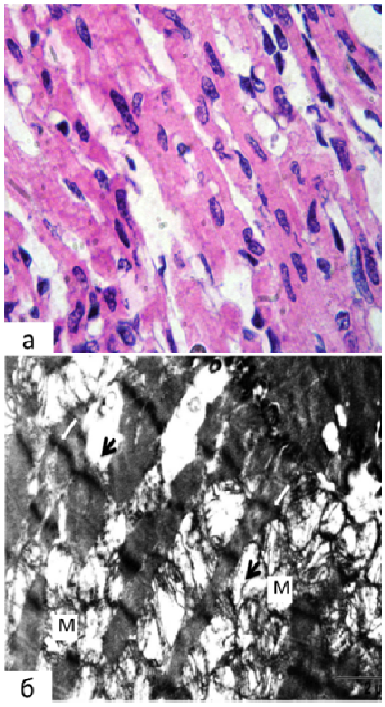


Рис. 2. а – распад саркоплазмы и лизис ядер кардиомиоцитов. Окр. гематоксилином и эозином, ×400. б – лизис митохондриальных крист (*М*), фрагментация миофибрилл (черные стрелки), деструкция *Z*-дисков. ТЭМ. ×18000.

Ультрамикроскопическая структура миокарда характеризовалась нарастанием процессов смешанной дистрофии и некроза. Необратимые изменения встречались с большей частотой по сравнению с миокардом самок. Крупные очаги некроза были окружены по периферии полиморфноклеточной инфильтрацией. Саркоплазма близлежащих кардиомиоцитов была гомогенная, с низким содержанием гликогена, в них отмечалась слабо выраженная поперечная исчерченность, миофибриллы просматривались не на всем протяжении, вставочные диски имели нечеткие контуры. В саркоплазме некоторых кардиомиоцитов большая часть митохондрий имела полностью лизированные кристы, что отражало необратимые преднекротические изменения (рис. 2б). Межмышечные пространства были расширены, отечны. Отмечалась полнокровие капилляров, вокруг них наблюдалась картина паравазального отека. Очевидно, что усиление деструктивных процессов, очаговой деградации ультраструктур и цитоплазмы кардиомиоцитов новорожденных крыс индуцировало их секвестрацию и аутофагоцитоз, что морфологически проявлялось формированием миелиноподобных структур, аутофагосом и вторичных лизосом.

Заключение. Таким образом, основные морфологические признаки гипоксического повреждения миокарда у беременных и новорожденных крыс были представлены в виде явлений смешанной дистрофии, отека и деструкции сократительных кардиомиоцитов, лизиса миофибрилл и митохондриальных крист, контрактурных изменений. При этом вышеуказанные ишемические и гипоксические изменения были более выраженными в миокарде у новорожденных крысят. По-видимому, депопуляция кардиомиоцитов и снижение в них регенераторно-пластических реакций составляют основные механизмы развития сердечной недостаточности при гипоксическом воздействии и определяют характер ремоделирования сердца по дилатационному варианту.

CHANGES IN THE MYOCARDIAL STRUCTURE OF PREGNANT AND NEWBORN RATS UNDER THE CONDITIONS OF HYPOBARIC HYPOXIA

T.P. SATAIEVA, I.V. ZADNIPRYANY

Medical academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, 295051, Russia, e-mail: tanzcool@mail.ru

Abstract. The problem of hypoxic effects on the human and animal body attracts the attention of a wide range of researchers, since in the process of vital activity the organism encounters and is forced to adapt to hypoxia of various genesis. The purpose of this research was to reveal the morphological features of the myocardium in pregnant and newborn rats under conditions of prolonged hypobaric hypoxia. The basis for the choice of the model was that the biological model of the hypoxic form of hypoxia belongs to the category of well-controlled states, it allows to obtain a dynamic characteristic of the growing process. Under such conditions, it is possible to identify the regulatory direction in the change of metabolic adaptation in the general complex of hypoxic shifts, to reveal the integration between the oxygen regime of the system and its metabolic response. The analysis of the morphology of cardiomyocytes and myocardial vascular bed

in 14 pregnant women and 19 newborn rats after hypobaric hypoxia revealed similar dystrophic and destructive changes were more pronounced in newborns. The main morphological signs of hypoxic damage to the myocardium in pregnant and newborn rats were presented in the form of phenomena of mixed dystrophy, edema and destruction of endotheliocytes and contractile cardiomyocytes, lysis of myofibrils, perivascular edema, capillary plethora, desolation and spasm of arterioles and contracture changes. Apparently, the depopulation of cardiomyocytes and the decrease in them of regenerative-plastic reactions constitute the main mechanisms of the development of heart failure during hypoxic action and determine the nature of cardiac remodeling according to the dilatational variant.

Key words: hypobaric hypoxia, cardiomyocytes, myocardium, pregnant, newborns, rats.

Литература

1. Герасимов Н.А. Нарушение локальной сократимости миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 3. С. 225.

2. Мамадалиева Н.И., Саатов Т.С., Хайбуллина З.Р., Умеров О.И. Динамика фосфолипидного состава сердечных тканей как основа для формирования толерантности к гипоксии // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. 2013. № 1. С. 25–31.

3. Прокудина Е.С. Исследование устойчивости митохондрий миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению сердца у крыс, адаптированных к хронической гипоксии // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016. Т. 31, № 2. С. 110–113.

4. Шибаев А.Н., Гнусаев С.Ф., Герасимов Н.А. Нарушение систолической функции левого желудочка и локальной сократимости миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 3. С. 232–233.

5. Rozova E.V., Mankovskaya I.N., Mironova G.D. Structural and dynamic changes in mitochondria of rat myocardium under acute hypoxic hypoxia: Role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel // Biochemistry (Moscow). 2015. Т. 80, № 8. С. 994–1000.

6. Shevchenko K.M. The development of the vascular component of rat atrial myocardium on the background of atrial surface-volume characteristics changes after the influence of acute prenatal hypoxia // Морфологія. 2016. Т. 10, № 4. С. 70–76.

References

1. Gerasimov NA. Narushenie lokal'noi sokratimosti miokarda u novorojdennyh, perenesshih perinatal'nuyu gipoksiyu [Local violation sokratimosti attack in newborns with perinatal Hypoxia]. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;61(3):225. Russian.

2. Mamadalieva NI, Saatov TS, Haibullina ZR, Umerov OI. Dinamika fosfolipidnogo sostava serdechnyh tkanei kak osnova dlya formirovaniya tolerantnosti k gipoksii [Dynamics of Phospholipid composition of cardiac tissue as a basis for the formation of the tolerance to hypoxia]. Vestnik Tashkentskoi Medicinskoi Akademii. 2013;1:25-31. Russian.

3. Prokudina ES. Issledovanie ustoichivosti mitohondrii miokarda k ishemicheskomu-reperfuzionnomu povrejdeniyu serdca u krys, adaptirovannyh k hronicheskoi gipoksii [Study on stability of mitochondria of myocardium to ischemic reperfusion damage-hearts of rats adapted to chronic hypoxia]. Sibirskii medicinskii jurnal (g. Tomsk). 2016;31(2):110-3. Russian.

4. Shibaev AN, Gnusaev SF, Gerasimov NA. Narushenie sistolicheskoi funkcii levogo jeludochka i lokal'noi sokratimosti miokarda u novorojdennyh, perenesshih perinatal'nuyu gipoksiyu [Violation of left ventricular systolic function and local sokratimosti attack in newborns with perinatal Hypoxia]. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;61(3):232-3. Russian.

5. Rozova EV, Mankovskaya IN, Mironova GD. Structural and dynamic changes in mitochondria of rat myocardium under acute hypoxic hypoxia: Role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. Biochemistry (Moscow). 2015;80(8):994-1000.

6. Shevchenko KM. The development of the vascular component of rat atrial myocardium on the background of atrial surface-volume characteristics changes after the influence of acute prenatal hypoxia. Morfologija. 2016;10(4):70-6.

Библиографическая ссылка:
Сатаева Т.П., Заднипряный И.В. Изменения структуры миокарда беременных и новорожденных крыс в условиях гипобарической гипоксии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 176–180. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16176

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 181–187

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 181–187

УДК: 611.611

ОРГАНОТИПИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПРОМЕЖУТОЧНОЙ МЕЗЕНХИМЫ И ДИВЕРГЕНЦИЯ НЕФРОНОГЕНЕЗА НА СТАДИЯХ ВИТАЛЬНОГО ЦИКЛА ПЕРВИЧНОЙ ПОЧКИ

В.А. ШИДИН[*], В.Л. ЯНИН[**], Ю.С. СПИРИНА[*], Е.В. МОРОЗОВА[*], И.М. НЕФЁДОВ[*], Д.Н. ГУЗЕНКОВ[*], Г.С. СОЛОВЬЕВ[*], О.Г. СОЛОВЬЕВА[*]

[*]ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
ул. Одесская д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru
[**]БУ ХМГМА ХМАО-ЮГРЫ, ул. Мира, д. 40, г. Ханты-Мансийск, 628011, Россия,
e-mail: hmgmi2006@mail.ru

Аннотация. Методами световой электронной микроскопии изучен витальный цикл первичной почки птицы (*Gallus Domesticus*) со стадии 48 часов инкубации выводковой камеры до 20 суток включительно, а также витальный цикл первичной почки человека, начиная со стадии 25 суток эмбриогенеза и завершая 12 неделями пренатального онтогенеза. Эмбрионы кур (кросс Гибро *PG*+) получали при инкубировании яйца бройлера на Каскаринской птицефабрике Тюменской области, всего изучено 268 зародышей. Со стадии 8 суток исследовали орган – первичную почку. Мезонефрос человека изучен на абортивном материале (118 эмбрионов и 28 плодов), полученном от анамнестически здоровых женщин при проведении медицинских абортов по социальным показаниям с их информированного согласия в лечебных учреждениях г. Тюмени. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Для электронной микроскопии фиксировали при 4°*C* в 5% параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией OsO_4 на фосфатном буфере (*pH*=7,2), обезвоживали, заливали в аралдит. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Показано, что органотипическая дифференцировка промежуточной мезонефральной мезодермы реализуется в соответствии с механизмами развития провизорных органов – векторностью, сальтаторностью, дивергенцией и эмбриональной индуктивностью. Выявлено, что организатором органотипической дифференцировки выступает мезонефральный проток. На этапах витального цикла первичной почки формируются нефроны трех последовательных генераций. Мезонефроны содержат мезонефральное тельце и канальцевый отдел. Нефроны 1-й генерации не способны к выполнению функции мочеобразования, так как в составе тельца не имеют сосудистого компонента. Нефроны 2-й генерации содержат органотипические компоненты, ориентированные на выполнение фильтрационной, реабсорбционной, секреторной и транспортной функций. Нефроны 3-й генерации характеризуются мегалотипическим строением и быстро подвергаются атрофии.

Ключевые слова: первичная почка, человек, птицы, дивергенция.

Актуальность. Промежуточная мезодерма («промежуточная мезенхима» по *Terminologia Histologica* [16]) является материальным субстратом для формирования сложной системы мочеполового комплекса и одновременно основой того региона тела животного или человека, который до сих пор продолжает «бурный поиск» наиболее оптимальных вариантов органотипических структур, имеющих жизненно важное значение на протяжении всего онтогенеза.

Мезодерма содержит материал, выполняющий роль фундамента, «на подмостках» которого будут реализовываться все новые и новые «спектакли» эволюции. Будучи компонентом третьего (среднего, а значит наиболее позднего) зародышевого листка, промежуточная мезодерма не успела реализовать весь объем морфогенетических потенций и находится «на марше» дальнейшего эволюционирования. Одним из оригинальных качеств промежуточной мезодермы как носителя эмбриогенезов является состояние «+ткань» (плюс-ткань). Это означает, что промежуточная мезодерма не в полном объеме израсходовала свой материал при развитии органов мочеполовой системы. Оказалось, что про-мезо-метанефрос как эстафетные этапы включения промежуточной мезодермы в системогенез мочеобразования и мочевыведения остановились на границе каудального отдела единого нефрального зачатка, сохранив его компоненты в виргильном состоянии [9,10]. В отмеченных участках единого зачатка, которые оказались не вовлеченными в эпигенетические превращения локализуется

материал тела зародыша, «поведение» которого может быть источником построения новых (не существующих на сегодняшний день) органов или же выполнять роль индуктивной среды при эволюционирования мезонефрального протока (индуктора органогенеза) и его производных, что само по себе будет логичным вектором нового ростового процесса. Наиболее демонстративно промежуточная мезодерма трансформируется на уровне мезонефрального отдела, что сопровождается формированием различных вариантов структурно-функциональных единиц первичной почки – мезонефронов, и реализацией полного витального цикла провизорного органа мочеобразования [5,6,12].

Анализ витального цикла мезонефроса яйцекладущих и живородящих амниотов позволяет выявить закономерности органогенеза первичной почки позвоночных основной и боковой ветви хордовых, а также особенности их морфогенеза в связи с различными условиями жизнеобеспечения зародыша в организме матери или выводковой камере.

Цель исследования – представить структурные и морфометрические проявления органотипической дифференцировки мезонефральной промежуточной мезенхимы на стадиях витального цикла первичной почки человека и птицы.

Материалы и методы исследования. Витальный цикл первичной почки птицы изучен на примере мезонефроса цыпленка со стадии 48 часов инкубации выводковой камеры до 20 суток включительно. Объектом исследования были эмбрионы кур (кросс Гибро *PG*+), полученные при инкубировании яйца бройлера на Каскаринской птицефабрике Тюменской области. Материал забирали с интервалом 4 часа до 7-х суток эмбриогенеза и через 12 часов после 7-х суток. Каждая «точка» состояла из 3 выводковых камер. Всего исследовано 268 зародышей домашней куры *Gallus Domesticus*. Со стадии 8 суток забирали орган – первичную почку.

Витальный цикл мезонефроса человека исследовали на абортивном материале. Были взяты эмбрионы (118) и плоды (28), полученные от анамнестически здоровых женщин при проведении медицинских абортов по социальным показаниям с их информированного согласия. Возраст эмбрионов и плодов определяли по комплексу признаков, включающих сведения акушерского анамнеза, результаты визуальной оценки тела зародыша с учетом эпигенетических признаков: измерение теменно-копчиковой длины и длины стопы со срока 16 СК. Результаты сравнивали с таблицами размеров тела зародыша и стадийности зародышей человека по Брусиловскому А.И. [3,8]. Стадии эмбрионального периода человека определяли в соответствии с классификацией Стритера по Карнеги (табл. 1). Стадии плодного периода классифицировали с периодизацией в 0,5 недель, что рекомендовано авторами, изучавшими нефро- и нефроногенезы [4] (табл. 2).

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Серийные гистологические срезы 4 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Указанные методики позволяют проводить анализ клеточного и тканевого компонентов изученного материала и морфометрию органотипических структур. Препараты были изучены с использованием светооптического анализа. Изображения препаратов вводили в компьютер с помощью микроскопа и цифровой фотокамеры *Canon EOS 5D*. В соответствии с *UTHSCSA Image tool for Windows v.* 2.0 измеряли площадь мезонефральных телец, сосудистого клубочка, мочевого пространства, мезонефральных канальцев и их просветов. В каждом объекте измеряли 50-100 телец и 100-150 канальцев каждого типа.

Для оценки достаточности набора объектов исследования и количества измерений использовали показатель точности опыта (*P*), определяемый по формуле $P=(m:M)\times100\%$, где M – среднее арифметическое площади, m – ошибка среднего. Отмеченный показатель во всех случаях наблюдений был меньше 5%, что свидетельствует о достаточности проведенных нами исследований [11]. Статистическая обработка данных морфометрии проводилась на персональном компьютере с использованием программы «*Microsoft Excel*» из пакета программ *Microsoft Office XP*. Определяли средние величины метрических показателей (*M*), среднее квадратичное отклонение (*б*) ошибку среднего (*m*), доверительный коэффициент или критерий Стьюдента (*t*) [1].

Материал для электронной микроскопии (мезонефрос человека) фиксировали при 4°*C* в 5% параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией OsO_4 на фосфатном буфере (*pH*=7,2), обезвоживали, заливали в аралдит. Вре-

мя от забора материала до фиксации – не более 30 минут. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим – основным фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали уранил-ацетатом, исследовали на трансмиссионном электронном микроскопе *JEM-100*B («*Jeol*», Япония). Поверхности блоков, с которых были изготовлены ультратонкие срезы, покрывали золотом в ионном напылителе «*JB*-6» («*EIKO*», Япония), исследовали в электронном микроскопе *JSM*-840 («*Jeol*», Япония). Электронно-микроскопические исследования проводили в РНЦ ВТО им. академика Г.А. Илизарова (г. Курган).

Таблица 1

Распределение эмбрионального материала по стадиям Карнеги

Материал	Стадии Карнеги											
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Сутки от момента оплодотворения	25-27	28-29	30-32	33-36	37-40	41-43	44-46	47-49	50-51	52-53	54-55	56-57
Число эмбрионов	5	10	13	17	19	12	10	8	7	7	6	4

Таблица 2

Распределение плодного материала с периодизацией 0,5 недели

	Возраст плодов (недели)						
	9	9,5	10	10,5	11	11,5	12
Число плодов	6	6	3	3	3	3	4

Результаты и их обсуждение. Пожалуй, самым важным результатом изучения первичной почки человека для нас оказался вариант построения фильтрационного барьера, принципиальная схема структуры которого затем повторилась в аппарате фильтрации окончательной почки [13].

Несомненно, фильтрационный барьер мезонефронов не является полным матриксом для «слепка» метанефрального аппарата фильтрации. Гломерулярный фильтр мезонефральных телец образован эндотелиоцитами, гломерулярной базальной мембраной, эпителиоцитами висцерального листка капсулы (подоцитами). Гломерулярные эндотелиоциты характеризуются рядом морфологических признаков, которые могут расцениваться как органотипические показатели, направленные на обеспечение проницаемости фильтра. В эндотелиоцитах сформированы условия для транспорта веществ за пределы гемокапилляра по межклеточным щелям, за счет везикулярного механизма, через микропоры и мембраны фенестрации [14]. В эндотелиоцитах гломерулярных капилляров имеются фенестры, псевдоподии люминальной плазмалеммы, формирующие пиноцитозные вакуоли, везикулы и имеющие устья на люминальной и базальной поверхности клеток, что и обеспечивает транспорт веществ через цитоплазму или фенестры. Гломерулярная базальная мембрана мезонефрона имеет трехслойная строение, фактически, являясь прообразом гломерулярной базальной мембраны окончательной почки. В мембране содержаться электронно-светлые *lamina rara interna, lamina rara externa* и электронно-плотный слой – *lamina densa interna*, имеющий фибриллярно-гранулярное строение. Вместе с тем, мезонефральная мембрана имеет некоторые морфологические особенности и, в частности, *lamina denxsa interna* в ней вариабельна с позиций электронной плотности и толщины. Этот участок мембраны может расслаиваться, приобретать двухконтурную, ячеистую, диффузную структуру. В целом же базальная мембрана мезонефральных сосудистых клубочков значительно тоньше по сравнению с такой же мембраной метанефронов. Известно, что истончение гломерулярной базальной мембраны в метанефросе является фактором, предрасполагающим к гематурии и протеинурии. Наличие в мезонефральном пространстве мезонефральных телец форменных элементов крови и оптически плотного жидкого содержимого является следствием высокой проницаемости фильтра, что позволяет говорить о физиологической гематурии и протеинурии, как особенностях мезонефральной экскреции.

Мезонефрос потому занимает значимое положение в становлении выделительной системы, что его вариант строения экскреторного органа оказался эффективным и используется организмом как модель-предшественник для постоянной почки. Что же касается головной почки, то следует отметить, что способ реализации экскреторной функции пронефроса оказался неэффективным, а потому и не используется в эволюции и онтогенезе как модель-предшественник постоянной почки [13].

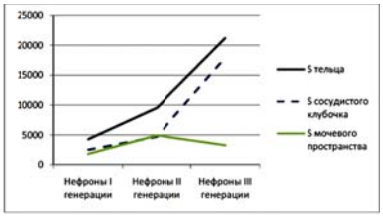
Первичная почка человека и птицы характеризуется закономерной этапностью витального цикла, содержащего сравнимые стадии независимо от видовой принадлежности. Витальный цикл мезонефроса довольно сложный, состоит из периодов: формирование зачатка, органотипическая дифференцировка зачатка, период морфофункциональной стабильности, период атрофии. Продолжительность этих периодов неодинаковая у первичной почки человека и первичной почки птицы, что обусловлено различной средой при развитии органа в выводковой камере с автономной системой трофики, газообмена, детоксикации, температурного режима или плодном пузыре, где все «заботы» о жизниобеспечении зародыша переводятся на материнский организм. Процессы органотипической дифференцировки мезонефральной мезодермы тесно связаны с состоянием мезонефрального протока, формировании его базальной пластинки и выстилающего проток эпителия. По мере усложнения и проявлений гистохимической дифференцировки эпителия мезонефрального протока меняется состояние окружающей промежуточной мезодермы. В участках, прилежащих к протоку, меняется плотность клеточного компонента, обнаруживаются скопления (кластеры) клеток – источник формирования зачатков нефронов. Вектор дифференцировки стенки мезонефрального протока аналогичен вектору мезонефрогенеза.

В любом варианте нефроны первичной почки свой жизненный цикл начинают с формирования шаровидного зачатка. В последующем: трансформации шаровидного зачатка в *S*-образный, выделение источников канальцевой части, дифференцировки клеточного компонента зачатка, построение эпителиального и сосудистого элементов тельца, оформление капиллярного клубочка, почечного фильтра, структурной и функциональной специализации участков канальца нефрона по протяженности от почечного тельца до мезонефрального протока. Необычным явлением витального цикла мезонефроса следует отметить сопряжение процессов органогенеза и атрофии в различных отделах органа. При формировании нефронов первичной почки ведущими механизмами выступают сальтаторность, кранио-каудальная направленность процессов органогенеза и особенность формирования мезонефронов различных генераций.

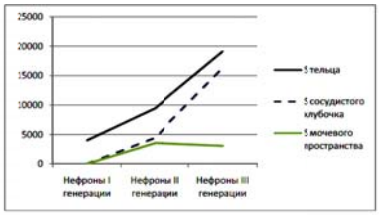
Все мезонефроны «успевают» реализовать цикл жизнедеятельности в одном органе, поэтому нефроны краниальных участков первичной почки вступают в фазу формирования, нефроны каудального отдела органа находятся в состоянии атрофии, а нефроны центральной зоны органа пребывают в состоянии структурно-функциональной стабильности. При формировании вентро-дорзальных нефронов первичной почки птицы «включается» еще один механизм мезонефроногенеза – механизм индуктивной сегментации промежуточной мезонефральной мезодермы. Небезынтересно отметить, что подобный механизм нефроногенеза человека проявляется при развитии окончательной почки [7].

Исследование процессов развития первичной почки живородящих и яйцекладущих амниотов сопровождалось «выбором» терминологических обозначений: нефроны первичной почки, мезонефроны, нефроны Вольфова тела, структурно-функциональные единицы первичной почки [2,13]. В издании «*Terminologia Embryologica*» [15] термин, обозначающий нефрон первичной почки вообще отсутствует, но представлены термины «мезонефральный пузырек», «мезонефральные канальцы», «мезонефральное тельце». Таким образом, термин, обозначающий структурно-функциональную единицу, в терминологии отсутствует, что вызывает сожаление, так как в определении феномена провизорности выделены понятия «провизорного органа» и «структурно-функциональных единиц провизорного органа» [10]. Мезонефроны 1-й генерации формируются в краниальной части первичной почки, не содержат сосудистого клубочка, состоят из тельца и канальцевого отдела, имеют строение, соответствующее целомодуктам круглых червей. Почечное тельце перестраивается в нефростому. Мезонефроны 2-й генерации содержат тельца с капиллярными клубочками, канальцевые отделы, участки которых характеризуются неодинаковыми морфофункциональными показателями по протяженности, выполняют секреторную, реабсорбционную и транспортную функции. В центральном отделе органа формируются аналоги юкста-гломерулярного аппарата окончательной почки. Период морфофункциональной стабильности сопровождается выраженной органотипической дифференцировкой эпителия висцерального и париетального листков почечного тельца, реабсорбционной способно-

стью клеток выстилающего эпителия канальца I типа (проксимальный отдел канальцевой части мезонефрона) и повышенной секреторной активностью (апокриновая секреция) эпителиоцитов мочевых канальцев II типа (зона перехода проксимальной части канальца в дистальную). Тонкого канальца мезонефрон не содержит. Нефроны 3-й генерации характеризуются мегалотипическим вариантом строения. По всей вероятности, первичная почка при своем развитии детерминирует потенции мегалотипии, которые могут реализоваться в метанефросе при односторонней нефрэктомии.



А

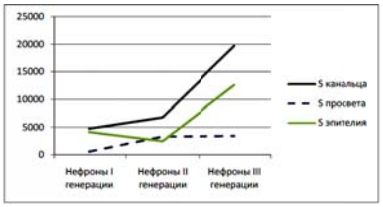


Б

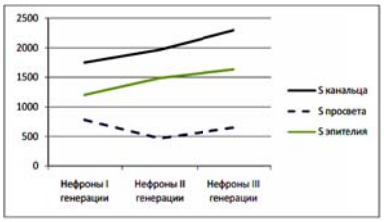
Рис. 1. Морфометрические параметры телец мезонефральных нефронов первичной почки птицы (А) и первичной почки человека (Б) (мкм^2)

Морфометрия отделов мезонефронов человека и птицы выявила вполне сравнимые показатели размеров почечных телец и канальцев мезонефронов 2-й генерации. Оказалось, что органотипический интервал морфометрических показателей мезонефральных телец человека и птицы находится в пределах 5000-12000 мкм^2, что свидетельствует о детерминированности механизмов формирования структурно-функциональных единиц провизорных органов яйцекладущих и живородящих амниотов. В качестве иллюстрации приводим морфометрические параметры (площадь тельца, площадь сосудистого клубочка, площадь мочевого пространства) первичной почки птицы и первичной почки человека (рис. 1).

Динамика морфометрических параметров канальцевой части мезонефронов I, II и III типов представлена на примере канальцев второго типа (рис. 2).



А



Б

Рис. 2. Морфометрические параметры мезонефральных канальцев II типа первичной почки птицы (мкм^2)

Заключение. Анализ морфогенеза первичной почки позволил прийти к убеждению, что организатором процессов мезонефроногенеза человека и птицы является мезонефральный проток, который по существу своей роли в системогенезе органов мочеполового комплекса может классифицироваться как осевой орган новой генерации периода органогенеза пренатального развития человека и птицы.

ORGANOTYPIC DIFFERENTIATION OF THE MESENCHYME AND THE INTERMEDIATE DIVERGING NEURONOGENESIS ON THE STAGES OF THE VITAL CYCLE OF PRIMARY KIDNEY

V.A. SHIDIN[*], V.L. YANIN[**], YU. S. SPIRINA[*], E.V. MOROZOVA[*], I.M. NEFEDOV[*], D.N. GUZENKOV[*], G.S. SOLOVYEV[*], O.G. SOLOVYEVA[*]

[*]*Tyumen State Medical University, Street Odessa House 54, Tyumen, 625023, Russia, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru*
[**]*Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Mira Street, House 40, Khanty-Mansiisk, 628011, Russia, e-mail: hmgmi2006@mail.ru*

Abstract. We studied the life cycle of the primary kidney of poultry from 48 hours to 20 days (*Gallus Domesticus*) and the life cycle of the primary kidney of human aged 25 days to 12 weeks. Poultry embryos (chickens, cross Gibro PG +) were obtained by incubating broiler eggs at the Kaskarinskaya poultry farm in

the Tyumen region. A total of 268 embryos were studied. From the stage of 8 days, the primary kidney was studied. Mesonephros was studied in 118 embryos and 28 fetuses. They were received from healthy women during medical abortions for social indications in medical institutions in Tyumen. In each case, the patient signed informed consent. Material was fixed in 10% neutral formalin, paraffin-embedded, HE and PAS-staining. For electron microscopy material was fixed in 5% paraformaldehyde solutions on phosphate buffer (pH=7.2) at a temperature 4°C, dehydrated, araldite-embedded.

It is shown that the organotypic differentiation of the intermediate mesonephric mesoderm is realized in accordance with the mechanisms of the development of provisional organs – vectored process, saltation, divergence and embryonic inductance. Mesonephric duct is the organizer of organotypic differentiation. The kidney forms three generations of nephrons during the life cycle. Mesoneprones include corpuscles and tubular parts. Nephrons of the 1st generation do not form the primary urine, since they do not have a vascular component in the corpuscle. Nephrons of the 2nd generation contain organotypic components that perform filtration, reabsorption, secretory and transport functions. Nephrons of 3rd generation have megalotypical characteristics and rapidly atrophy

Key words: primary kidney, human, poultry, divergence.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.

2. Агафонова Н.А., Янин В.Л., Соловьев Г.С. Критические стадии в развитии провизорного органа // Медицинская наука и образование Урала. 2011. Т.12, № 1. С. 51–54.

3. Брусиловский А.И., Барсуков Н.П., Мирошникова А.Ф. Некоторые итоги изучения досомитных стадий эмбриогенеза у человека in vivo // Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1986. № 11. С. 86–93.

4. Вихарева Л.В., Пантелеев С.М. Морфометрическая характеристика отделов канальцев нефронов почки крысы после односторонней нефрэктомии и аутоимплантации почечной ткани // Морфологические ведомости. 2009. Т.1, № 1-2. С. 10–12.

5. Маргарян А.В., Шидин В.А., Мухмедьяров Д.А. Провизорные органогенезы при развитии первичной почки человека // Морфологические ведомости. 2013. № 4. С. 6–14.

6. Маргарян А.В., Шидин В.А., Мухамедьяров Д.А. Провизорные органогенезы на стадиях витального цикла первичной почки птицы // Морфологические ведомости. 2014. № 1. С. 54–61.

7. Пантелеев С.М., Соловьев Г.С., Янин В.Л. Имплантационный рост и провизорность. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2014. 160 с.

References

1. Avtandilov GG. Medicinskaya morfometriya: Rukovodstvo [Medical Morphometry: Guide]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.

2. Agafonova NA, Yanin VL, Solov'ev GS. Kriticheskie stadii v razvitii provizornogo organa [The critical stage in the development of provizornogo body]. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2011;12(1):51-4. Russian.

3. Brusilovskii AI, Barsukov NP, Miroshnikova AF. Nekotorye itogi izucheniya dosomitnyh stadii embriogeneza u cheloveka in vivo [Some results of the study of dosomitnyh stages of embryogenesis in humans in vivo]. Arh. anat., gistol. i embriol. 1986;11:86-93. Russian.

4. Vihareva LV, Panteleev SM. Morfometricheskaya harakteristika otdelov kanal'cev nefronov pochki krysy posle odnostoronnei nefrektomii i autoimplantacii pochechnoi tkani [Morphometric characteristics of departments nefronov rat kidney tubules after unilateral nephrectomy and kidney tissue autoimplantacii]. Morfologicheskie vedomosti. 2009;1(1-2):10-2. Russian.

5. Margaryan AV, Shidin VA, Muhmed'yarov DA. Provizornye organogenezy pri razvitii pervichnoi pochki cheloveka [Pharmaceutical organogenezy in the development of primary human kidney]. Morfologicheskie vedomosti. 2013;4:6-14. Russian.

6. Margaryan AV, Shidin VA, Muhamed'yarov DA. Provizornye organogenezy na stadiyah vital'nogo cikla pervichnoi pochki pticy [Pharmaceutical organogenezy converted into vitality cycle stages of primary kidney of poultry]. Morfologicheskie vedomosti. 2014;1:54-61. Russian.

7. Panteleev SM, Solov'ev GS, Yanin VL. Implantacionnyi rost i provizornost' [Implantation and growth provizornost]. Tyumen': RIC «Aiveks»; 2014. Russian.

8. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: ВЕДИ, 2002. 112 с.

8. Savel'ev SV. Stadii embrional'nogo razvitiya mozga cheloveka [Stages of embryonic development of human brain]. Moscow: VEDI; 2002. Russian.

9. Соловьев Г.С., Янин В.Л., Пантелеев С.М. Реализация принципа провизорности в имплантатах // Морфология. 2008. Т. 134, №5. С. 93.

9. Solov'ev GS, Yanin VL, Panteleev SM. Realizaciya principa provizornosti v implantatah [Implementation of the principle of provizornosti in the implants]. Morfologiya. 2008;134(5):93. Russian.

10. Соловьев Г.С., Янин В.Л., Пантелеев С.М. Феномен провизорности в гисто-, органо- и системогенезах // Морфология. 2011. Т. 140, № 5. С. 8–12.

10. Solov'ev GS, Yanin VL, Panteleev SM. Fenomen provizornosti v gisto-, organo- i sistemogenezah [The phenomenon of provizornosti in HISTO-, organic-and sistemogenezah]. Morfologiya. 2011;140(5):8-12. Russian.

11. Углов Б.А., Котельников Г.П., Углова М.В. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. Самара, 1994. 67 с.

11. Uglov BA, Kotel'nikov GP, Uglova MV. Osnovy statisticheskogo analiza i matematicheskogo modelirovaniya v mediko-biologicheskih issledovaniyah [Basics of statistical analysis and mathematical modeling in biomedical research]. Samara; 1994. Russian.

12. Шидин В.А. Дивергенция органогенеза при развитии первичной почки человека и птицы // Морфология. 2016. Т.149, № 3. С. 239–240.

12. Shidin VA. Divergenciya organogeneza pri razvitii pervichnoi pochki cheloveka i pticy [Divergence of organogenesis in the development of primary kidney man and birds]. Morfologiya. 2016;149(3):239-40. Russian.

13. Янин В.Л., Дунаев П.В., Соловьев Г.С. Мезонефрос. Екатеринбург: УрО РАН, 2000. 130 с.

13. Yanin VL, Dunaev PV, Solov'ev GS. Mezonefros [Divergence of organogenesis in the development of primary kidney man and birds]. Ekaterinburg: UrO RAN; 2000. Russian.

14. Янина Д.В. Состояние сосудистого компонента на этапах витального цикла мезонефрального тельца человека // Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. Т.18, № S. С .38–39.

14. Yanina DV. Sostoyanie sosudistogo komponenta na etapah vital'nogo cikla mezonefral'nogo tel'ca cheloveka [The condition of the vascular component of converted into vitality mezonefralnogo cycle phases of the calf of man]. Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. 2012;18(S):38-9. Russian.

15. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. Л.Л. Колесникова, Н.Н. Шевлюка, Л.М. Ерофеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 422 с.

15. Terminologia Embryologica. Mejdunarodnye terminy po embriologii cheloveka s oficial'-nym spiskom russkih ekvivalentov. Pod redakciei L.L. Kolesnikova, N.N. Shevlyuka, L.M. Erofee-voi [Terminologia Embryologica. International terms of embryology with the official list of Russian equivalents. Edited by L.l. Kolesnikova, N.n. Shevljuka, L.m. Yerofeeva]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.

16. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. чл.-корр. РАМН В.В. Банина и проф. В.Л. Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.

16. Terminologia Histologica. Mejdunarodnye terminy po citologii i gistologii cheloveka s oficial'nym spiskom russkih ekvivalentov. Pod redakciei chl.-korr. RAMN V.V. Banina i prof. V.L. Bykova [Terminologia Histologica. International vocabulary of human histology and cytology with an official list of Russian equivalents. Edited by TSP. RAMS V.v. Banyna and Prof. V. Bykov]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian.

Библиографическая ссылка:
Шидин В.А., Янин В.Л., Спирина Ю.С., Морозова Е.В., Нефёдов И.М., Гузенков Д.Н., Соловьев Г.С., Соловьева О.Г. Органотипическая дифференцировка промежуточной мезенхимы и дивергенция нефроногенеза на стадиях витального цикла первичной почки // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 181–187.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 188–193

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 188–193

УДК: 611.321

МЕХАНИЗМЫ МЕТОРИЗИСА ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИТЕЛИЯ ГЛОТОЧНОЙ КИШКИ У ЧЕЛОВЕКА

Г.С. СОЛОВЬЕВ, В.А. ШИДИН, И.В. ИВАНОВ, Ю.С. СПИРИНА, Е.В. МОРОЗОВА, Д.Н. ГУЗЕНКОВ, И.М. НЕФЁДОВ

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

Аннотация. Методами световой и электронной микроскопии изучена динамика строения эпителия кармана Ратке эмбриона человека на 12-23 стадиях Карнеги (25-57 дней после оплодотворения). Материал для световой микроскопии фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-реакцией по Мак-Манусу. Материал для электронно-микроскопического исследования фиксировали при t=+4^oC в 5% параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией 1% раствором OsO_4. Фиксаторы готовили на фосфатном буфере, pH=7,2. Материал заливали в аралдит, срезы контрастировали уранил-ацетатом, изготовление электроннограмм проводили на трансмиссионном электронном микроскопе *JEM*-1011 («*JEOL*», Япония) в институте биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН. Всего изучено 127 эмбрионов. Показано, что формирование кармана Ратке сопровождается процессом трансформации эпителиальной выстилки по градиенту «передняя стенка – дно – задняя стенка – эпителий глоточной кишки». Выявлены механизмы и источник меторизиса при формировании многослойного эпителия глоточной кишки человека в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза. Трансформация эпителия сопровождается сменой типа морфологической структуры эпителия из однослойного кубического в псевдомногорядный призматический, многорядный мерцательный, многослойный плоский неороговевающий. Источником меторизиса является эпителий задней стенки кармана Ратке. Трансформация эпителия обеспечивается активизацией апоптоза и формированием эпителиоцитов качественной новой генерации.

Ключевые слова: меторизис, эмбриогенез человека, карман Ратке.

Актуальность. Меторизис как один из механизмов трансформации эпителия глоточной кишки и её производных был выявлен и изучен В.Н. Шимкевичем в 1908 году [2]. Предложенная автором учения о меторизисе видение преобразований эпителиального пласта по вектору: эктодерма ротовой бухты – эпителиальная выстилка глоточной кишки – эпителий пищевода, сводится к тому, что «в конце концов, один зачаток совершенно вытеснит другой» (многослойный эпителий эктодермального генеза перемещается в глоточную кишку, пищевод и замещает однослойную энтодермальную выстилку глоточной кишки) [1]. Процесс перемещения границы многослойного эпителия действительно реализуется при развитии полых органов переднего отдела пищеварительного канала. Вопрос в том, какие механизмы трансформации эпителиальной выстилки задействованы при меторизисе, и каков источник инициации меторизиса?

Цель исследования – изучение роли стомодеального кармана Ратке в реализации феномена меторизиса при формировании многослойной эпителиальной выстилки глоточной кишки на эмбриональном этапе пренатального онтогенеза человека.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования взяты эмбрионы человека 12-23 *стадии Карнеги* (СК) (биологический возраст 25-57 дней), полученные при проведении медицинских абортов по социальным показаниям у анамнестически здоровых женщин в лечебных учреждения г. Тюмени при их информированном согласии. Всего изучено 127 эмбрионов (по 6-20 зародышей на каждой СК). Возраст зародыша и стадии эмбриогенеза определяли по данным акушерского анамнеза, визуальной и морфометрической оценке, состоянию тела эмбриона и его частей, измерение теменно-копчиковой длины, а с 16 СК – длины стопы. Комплекс полученных сведений ориентировали на выявление возрастной группы эмбрионов в соответствии с классификацией Стритера [3]. Для гистологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин.

Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Материал для электронной микроскопии фиксировали при t=+4°C в 5-% параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией 1% раствором OsO_4. Фиксаторы готовили на фосфатном буфере, pH=7,2. Материал заливали в аралдит, срезы контрастировали уранил-ацетатом, изготовление электроннограмм проводили на трансмиссионном электронном микроскопе *JEM*-1011 («*JEOL*», Япония) в институте биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН.

Результаты и их обсуждение. Показано, что закладка *кармана Ратке* (КР) появляется у эмбриона человека на 12 СК, когда происходит закрытие нейропоров и формирование жаберных дуг. В этот период в головном отделе зародыша происходит изгиб нервной трубки. Эпителий передней части крыши первичной ротовой полости плотно прилежит к вентральной стенке переднего мозга и перемещается вслед за изгибом ствола, формируя инвагинат по ширине стомодеума – КР. На данной стадии эмбриогенеза стенка стомодеума, расположенная каудальнее места отхождения кармана, выстилается однослойным кубическим эпителием, который перестраивается в призматический многорядный в зоне перехода в КР. Наибольший сагиттальный и фронтальный размеры полость КР имеет по границе с эпителием стомодеума. К вершине кармана его размеры уменьшаются, сближаются передняя и задняя стенки, формируется дно. Латерально в парасагиттальных плоскостях конфигурация кармана сохраняется, однако размеры его постепенно уменьшаются.

На стадии 13 СК (28-29 сутки после оплодотворения) продолжается образование характерных изгибов ствола головного мозга, и создаются условия для реализации феномена эмбриональной индукции в зоне контакта промежуточного мозга, мезенхимы и эпителия стомодеума. Инициатором и участком формообразования КР является медиальный отдел эпителия его передней стенки. В этой области нейральный и эпителиальный зачатки находятся в наибольшем приближении. В парасагиттальных же плоскостях их взаимосвязь становится наименее выраженной, и пространство между ними заполняется мезенхимой.

На 13 и 14 СК (28-32 сутки после оплодотворения) структура эпителия стомодеума заметно меняется процессами миграции в составе индуктивной системы формирующегося КР и выпячивания дна промежуточного мозга. Обозначается довольно четка зона перехода смены однослойного кубического эпителия в призматический псевдомногорядный. Отмеченная граница контактов двух эпителиев по мере углубления КР постепенно мигрирует в его полость, при этом обеспечивается выстилка кармана по псевдомногорядному типу (рис.). Обращает на себя внимание тот факт, что с момента своего образования КР представляет собой не эпителиальную трубочку, а инвагинат, который можно сравнить с широким плоским карманом, имеющим щелевидную полость, ориентированную во фронтальной плоскости.

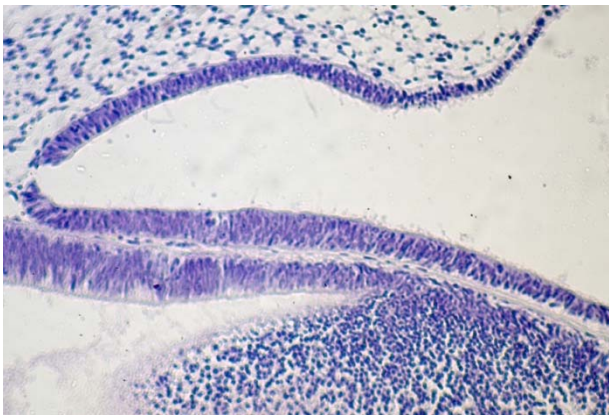


Рис. Эмбрион человека, 14 стадия Карнеги. Эпителиальная выстилка кармана Ратке. Фиксация 10% нейтральный формалин. Гематоксилин Майера и эозин. 10×20

Гистологическая картина эпителия задней и передней стенок кармана относительно нейральных производных свидетельствует о том, что выраженной индуктивной потенцией обладает нервная ткань промежуточного мозга, которая в описанном случае может рассматриваться как организатор формирования органа сложной структуры, образующегося из зачатка различной генетической природы. Задняя стенка КР на данной стадии направлена к ромбовидному мозгу. В этой области не формируется индуктивных взаимоотношений между нейральным и эпителиальным компонентами ввиду относительно большого промежутка, разделяющего их и заполненного мезенхимой.

На 15 СК (33-36 суток после оплодотворения) формируется утолщение стенки промежуточного мозга, соответствующее будущему гипофизу, начинаются преобразования в области крыши стомодеума, которые на более поздней

стадии обеспечивают постепенное отделение КР. Эти процессы начинаются в латеральных отделах, затем смещаются медиально и проявляются в последовательном уменьшении поперечных размеров устья КР. Вследствие этого переднезадние размеры устья КР уменьшаются по мере удаления от сагиттальной плоскости латерально. В парасагиттальных срезах, проходящих через латеральный отдел КР, устья отсутствуют.

КР, сопровождая изгиб ствола мозга, разрастается, проецируя латеральные стенки стомодеума. Зачаток КР сохраняет вид капюшона. Описанные морфогенетические процессы приводят к деформации всего КР.

Стенка КР на всем протяжении выстилается псевдомногорядным эпителием, что подтверждается подсчетом на срезе базальных клеточных контактов (соответствует числу апикальных). Ядра эпителиальных клеток располагаются в несколько рядов, большинство эпителиоцитов пласта имеют веретеновидную форму. Среди эпителиоцитов на данной стадии эмбриогенеза выявляются клетки с апикально расположенными мерцательными ресничками. Кинетический органоид специального назначения в клетках псевдомногорядного эпителия КР имеет классическое строение. В ресничках определяются аксонемы с наличием микротрубочек, а в нижней части реснички выявляется базальное тельце, погруженное в цитоплазму.

Несколько отличное строение имеет эпителий устья кармана. Эпителиальный пласт проявляет черты многослойности. Здесь отмечаются уплощенные эпителиоциты, гиперхромные ядра которых длинной осью располагаются параллельно базальной пластинке, а узкий ободок цитоплазмы, вдаваясь в просвет, деформирует ровную линию поверхности пласта, образуя в нем второй слой клеток. Данная зона соответствует уровню отделения полости КР от стомодеума.

На 17-18 СК (41-46 сутки после оплодотворения) сохраняется закономерность формообразовательных процессов в зоне эпителиальной и нейральной закладок гипофиза. В эпителиальной закладке сохраняется неодинаковое строение передней и задней стенок, при этом эпителий передней стенки всегда утолщен в сравнении с эпителием задней и прилежит к стенке мозгового пузыря, чем эпителий задней стенки, направленный к ромбовидному мозгу. Эпителий КР характеризуется многорядным строением с наличием мерцательных клеток.

В это время из утолщения стенки промежуточного мозга формируется вырост, который, огибая сверху дно КР, на 19 СК (47-49 суток после оплодотворения) занимает положение, характерное для задней доли. Эпителий КР, продолжая рост вдоль задней поверхности промежуточного мозгового пузыря, охватывает растущую воронку мозга. Рост и перемещение нейрогипофиза на 19 СК приводит к деформации и окончательному отделению стомодеального кармана от первичной ротовой полости. При этом эпителий задней стенки и устья кармана подворачивается кпереди.

На 20 СК (50-51 сутки после оплодотворения) эпителиальный и нейральный зачатки гипофиза находятся в тесном контакте, располагаясь относительно друг друга в положении дефинитивного гипофиза. Карман Ратке охватывает нейральный зачаток спереди, и, разрастаясь латерально, образует боковые «крылья», продолжающиеся с каждой стороны от серединной линии на 546±12 мкм; ширина аденогипофиза составляет 1192±24 мкм, а длина 677±17 мкм. Интересно, что соотношение ширины закладки гипофиза к его длине составляет 1,61. Отношение длины закладки гипофиза к длине переднего разрастания составляет 1,62. А отношение длины переднего разрастания к диаметру нейрального зачатка равняется 1,61, что соответствует гармонической пропорции «золотого сечения», равной 1,618. Вокруг эпителиального зачатка располагается дифференцирующаяся рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань с формирующейся капиллярной сетью, отсутствующая только в месте его контакт с зачатком нейрогипофиза.

С помощью электронного микроскопа в созревающей соединительной ткани удается наблюдать немногочисленные фибриллы межклеточного вещества.На этой стадии оформляется хрящевая закладка турецкого седла. Эпителий аденогипофиза сохраняет однослойное псевдомногорядное строение. Основным клеточным типом выстилки КР остаются индифферентные эпителиоциты веретеновидной формы с овальным ядром и немногочисленным органеллами цитоплазмы. В составе эпителия обнаруживаются клетки, морфологически идентифицируемые как элементы моноцитарного ряда. Подобное строение имеет эпителий стенки КР, прилежащей к нейрогипофизу. По мере удалению эпителиального пласта от

задней доли латеральнее кпереди нарастают высота эпителия, число митозов, анизоморфность, определяются очаги концентрации клеточных элементов, трансформирующиеся в инвагинаты в подлежащую мезенхиму и деформирующие базальную и апикальную поверхности пласта.

На этой стадии эмбриогенеза в эпителии аденогипофиза нами выявлены следующие типы дифференцированных аденоцитов.

Первый тип: аденоциты овальной формы с центрально расположенным ядром, как привило имеющим, выраженное ядрышко. Цитоплазма характеризуется развитым шероховатым эндоплазматическим ретикулумом, располагающимся вокруг ядра, значительным числом митохондрий и крупными однородными сферическими секреторными гранулами высокой электронной плотности, которые большей частью локализуются в апикальной зоне клетки. Клетки такого типа формируют плотные десмосомоподобные контакты с соседними эпителиоцитами, располагаются одиночно или группами. Данные клетки нами классифицированы как сомато-, лакто- и маммотропоциты (ацидофилы).

Второй тип: аденоциты округлой формы с эксцентрично расположенным ядром, длинная ось которого обычно расположена параллельно базальной пластинке. Клетка характеризуется слабым развитием эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, многочисленными овальными и палочковидными митохондриями и различным содержанием мелкозернистого электронноплотного материала, который накапливается в противоположном ядру полюсе клетки. Подобные аденоциты характеризуются обычно кластерным вариантом расположения и классифицируются нами как гонадотропоциты.

Третий тип: аденоциты угловатой формы с округлым, расположенным в базальной части клетки, ядром, электронно и тинкториально светлой цитоплазмой, короткими канальцами шероховатой ЭПС, многочисленными свободными рибосомами и полисомами, слабо выраженным комплексом Гольджи, многочисленными мелкими секреторными гранулами. Морфологически отмеченные клетки нами классифицированы как тиреотропоциты.

Четвертый тип клеток характеризуется неправильной формой ядра, не одинаковым по периметру перинуклеарным пространством. Определяются участки незначительно расширения перинуклеарного пространства, а затем подобные расширения в ядерной оболочке увеличиваются в размерах и в итоге принимают вид цистерны с электронно-светлым содержимым. Отмеченные участки в ядерной оболочке меняют конфигурацию ядра, вдаются в цитоплазму и на светооптическом уровне выявляются в виде просветлений полулунной формы, прилежащих к ядру. Цитоплазма подобным аденоцитов имеет вид узкого ободка с многочисленными отростками, содержащими большое количество промежуточных филаментов. В цитоплазме выявляются секреторные гранулы средней электронной плотности, имеющие округлую форму с просветлением в центре, или форму «разорванной капли», малочисленными митохондриями и везикулярными компонентами комплекса Гольджи и шероховатой ЭПС. Структура секреторных гранул этих клеток позволяет их классифицировать как кортикотропоциты. Аденоциты этого типа, как правило, располагаются кластерно, поэтому при их разрушении можно наблюдать дефекты эпителиальной выстилки кармана.

Закономерность нарастания пролиферативной активности и способности к дифференцировке клеток этого эпителия по мере удаления его от нейрального зачатка проявляется в увеличении толщины передней стенки КР в сравнении с задней.

На последующих стадиях в зачатке аденогипофиза активизируются процессы органогенеза, образуются зоны роста эпителия в подлежащую мезенхиму по типу инвагинатов, которые затем трансформируются в эпителиальные разрастания трубчатой формы.

Для получения достоверных сведений о преобразовании стенки КР нами выявлен ряд количественных показателей, которые могли бы быть полезными при расшифровке этапов органогенеза гипофиза. Для анализа были взяты репрезентативные выборки эмбрионов из общего числа на 12-13 СК, которые составили 1-ю группу; 15-16 СК составили 2-ю группу; к 3-й группе мы отнесли эмбрионы на 19-20 СК. Исследование зародышей указанных сроков было проведено в соответствии с наиболее выраженными гисто- и органогенетическими процессами, сопровождающими закладку и преобразование аденогипофиза в сомитном и постсомитном периодах эмбриогенеза. Определяли количество клеток на 1000 мкм^2 эпителиального пласта, количество клеток в подле-

жащей мезенхиме на 1000 мкм^2, плотность расположения кровеносных сосудов в мезенхиме, а также площади ядер эпителиоцитов, мезенхимных клеток и *ядерно-цитоплазменные отношения* (ЯЦО) клеток эпителия.

Таблица

Результаты морфометрических исследований состояния эпителиальных и мезенхимных компонентов кармана Ратке

Показатель	1-я группа (12-13СК)	2-я группа (15-16 СК)	3-я группа (19-20 СК)
Плотность кровеносных капилляров подлежащей мезенхимы (%)	-	6,5±0,7	25,5±1,6
Количество клеток подлежащей мезенхимы на 1000 мкм^2	1,81±0,03	9,07±0,31	13,65±0,48
Количество клеток эпителия кармана Ратке на 1000 мкм^2	3,92±0,17	1,41±0,08	1,84±0,13
Средние площади ядер клеток эпителия кармана Ратке, мкм^2	149,65±4,9	255,52±7,16	310,7±12,4
Средние площади ядер клеток полежащей мезенхимы, мкм^2	172,87±5,7	247,52±7,23	120,82±3,6
ЯЦО клеток эпителия кармана Ратке	1,44±0,08	0,79±0,03	0,89±0,04

Активный ангиогенез совпадает с периодом органотипической дифференцировки эпителия стенки КР. Показатели ангиогенеза подтверждают неодинаковость гисто- и органогенеза, а также формообразовательных процессов при развитии гипофиза на различных стадиях пренатального онтогенеза.

При обсуждении результатов изученного материала мы пришли к убеждению, что органогенез гипофиза, как органа смешанной генетической природы, зависит от взаимоотношений между компонентами нейрального и эпителиального генезов и реализуется в соответствии с формообразовательными процессами в головном отделе зародыша человека. В эмбриональном периоде закладывает и проходит стадия тканевой дифференцировки и органного развития эпителиальная часть гипофиза. Особенности межтканевого и межорганного взаимодействия на уровне различных отделов гипофиза обусловливают направленность гисто- и органогенеза и формирование структур, характерных для компонентов единого эмбрионального комплекса.

Выводы. Анализ событий, происходящих в периоды трансформации тканевого типа организации эпителия КР позволил нам высказать концепцию об участии двух механизмов гистогенеза в этом сложном процессе: активизация апоптоза и формирование эпителиоцитов качественно новой генерации.

Локальная активизация апоптоза предшествует формированию эпителия иного типа тканевого строения, а реализация детерминированной потенции к тканевой перестройке обеспечивает формирование клеток качественно новых генераций.

MECHANISMS OF METHORIZIS IN THE TRANSFORMATION OF THE PHARYNGEAL GUT EPITHELIUM IN HUMANS

G.S. SOLOVYEV, V.A. SHIDIN, I.V. IVANOV, YU.S. SPIRINA, E.V. MOROZOVA, D.N. GUZENKOVA, I.M. NEFEDOV

Tyumen State Medical University, Street Odessa, House 54, Tyumen, 625023, Russia, e-mail: tgmu@tyumsmu.ru

Abstract. Using light and electron microscopy, we studied 127 human embryos (12-23 Carnegie stage, 25-57 day after fertilization), including a morphological structure of the epithelium of Rathke's pouch (RP). Material from light microscopy was fixed in 10% neutral formalin, paraffine-embedded, HE and PAS-reaction stained. Material from electron microscopy was fixed in 5% para-formaldehyde and glutaraldehyde solution (t = +4°C) with 1% OsO_4 solution, araldite-embedded and uranyl acetate contrasted. The study was carried out on a transmission electron microscope in The Papanin Institute for Biology of Inland Waters Russian Academy of Sciences (IBIW RAS). It is shown that the formation of the RP is accompanied by the process of transformation of the epithelial lining in the direction of the "front wall - bottom - posterior wall - epithelium of the pharyngeal gut. The mechanisms and source of methorizis in the formation of multilayer epithelium of human pharyngeal gut in the embryonic period of prenatal ontogenesis are revealed. Transformation of the epithelium is accompanied by a change in the morphological structure of the epithelium

from a simple cuboidal to a pseudo-rowed prismatic, pseudostratified ciliated columnar, stratified squamous. The source of methorizis is the epithelium of the posterior RP wall. Transformation of the epithelium is provided by activation of apoptosis and the formation of epithelial cells of qualitative new generation

Key words: methorizis, human embryogenesis, Rathke's pouch.

Литература

1. Кнорре А.Г., Михайлов В.П. Принцип меторизиса В.М. Шимкевича и его значение для гистологии // Арх. Анат. 1961. Т. 1, № 40. С. 3–18.

2. Королев В.А., Потоцкая О.Ю. Прехордальная и миоэпикардиальная пластинки: терминологические аспекты, проблемы определения // Морфология. 2015. № 4. С. 62–69.

3. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М.: ВЕДИ, 2002. 112 с.

References

1. Knorre AG, Mihailov VP. Princip metorizisa V.M. Shimkevicha i ego znachenie dlya gistologii [The principle of metorizisa, V.m. Shimkevicha, and its value for histology]. Arh. Anat. 1961;1(40):3-18. Russian.

2. Korolev VA, Potockaya OYu. Prehordal'naya i mioepikardial'naya plastinki: terminologicheskie aspekty, problemy opredeleniya [Prehordalnaja and miojepikardialnaja plate: terminological aspects, problems of definition]. Morfologiya. 2015;4:62-9. Russian.

3. Savel'ev SV. Stadii embrional'nogo razvitiya mozga cheloveka [Stages of embryonic development of human brain]. Moscow: VEDI; 2002. Russian.

Библиографическая ссылка:
Соловьев Г.С., Шидин В.А., Иванов И.В., Спирина Ю.С., Морозова Е.В., Гузенков Д.Н., Нефёдов И.М. Механизмы меторизиса при трансформации эпителия глоточной кишки у человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 188–193.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 194–198
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 194–198

УДК: 611-018:378

ОПТИМИЗАЦИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Г.С. СОЛОВЬЕВ, О.Г. СОЛОВЬЕВА, О.Ф. ИСТОМИНА, И.А. ГОЛУБЕВА, В.А. ШИДИН, Е.В. МОРОЗОВА, В.В. МАТВИЕНКО

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России,
ул. Одесская, д. 54, Тюмень, Тюменская обл., 625023, Россия

Аннотация. В работе рассматриваются вопросы преподавания дисциплины «Гистология, цитология, эмбриология», проблемы, связанные с усваиванием материала отдельных тем в медицинском ВУЗе. Представлен анализ основных причин снижения успеваемости и пути их преодоления на лечебном, педиатрическом и стоматологическом факультетах. Рассмотрены основные формы подачи учебного материала: лекция, в том числе видеолекция, практическое занятие, внеаудиторная самостоятельная работа студентов. Обозначены некоторые причины низкой заинтересованности слушателей в освоении дисциплины и, как следствие, неэффективного усваивания информации по темам дисциплины. Предложены варианты решения, учитывающие разные подходы в вопросе преподавания. В качестве метода был выбран способ анонимного анкетирования с использованием интернет-технологий для выбора формата и распространения анкеты среди обучающихся. Тот факт, что в опросе приняло участие большое количество студентов, уже окончивших освоение вышеуказанной дисциплины, дает право считать проблему качественного преподавания гистологии вопросом первостепенной важности не только для студентов I и II курсов.

Ключевые слова: гистология, высшее образование, медицина, преподавание

Введение. Вопросам преподавания фундаментальных дисциплин в медицинском ВУЗе в настоящее время посвящено большое количество работ. Все они с разных позиций рассматривают первопричины недостаточного понимания студентами основных вопросов учебной программы [3], часть работ даже имеет определенный вектор в решении данной проблемы [1,2]. В нашем понимании гистология, цитология, эмбриология как дисциплина в ближайшем будущем будет занимать ведущее положение в системе высшего медицинского образования, потому как освоение её в полной мере студентами профильных факультетов повысит качество теоретической подготовки слушателей на других кафедрах как фундаментальных, так и клинических.

Цель исследования – на примере ряда вопросов гистологии продемонстрировать возможные варианты оптимизации учебного процесса на кафедре гистологии с эмбриологией студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов.

Материалы и методы исследования. Методом анонимного электронного анкетирования были опрошены 397 студентов лечебного, педиатрического и стоматологический факультетов со 2-го по 6-й курс. Анкеты содержали 6 вопросов с возможностью выбора нескольких ответов. Первые пять вопросов относились к дисциплине «Гистология, цитология, эмбриология». Студенту предлагалось выбрать наиболее сложные для изучения и запоминания темы стандартной программы обучения 1 и 2-го курсов на лечебном, педиатрическом и стоматологическом факультете. Последний вопрос являлся организационным. Среди множества вариантов ответа обучающиеся должны были выбрать те пункты, изменение которых способствовало бы повышению эффективности работы студентов на занятиях.

Электронная анкета была составлена с помощью бесплатного лицензионного программного онлайн-сервиса «*Google* Формы». Распространение анкеты осуществлялось с помощью передачи активной ссылки на анкетирование в мессенджерах и социальных сетях в виде личного сообщения. Результаты анкетирования были сгруппированы в виде таблиц, импортированных в *Microsoft Excel* из пакета программ *MS Office* 365.

Результаты и их обсуждение. В табл. представлены результаты обработанная сводная информация по самым выбираемым вариантам ответов. Более того, в вариантах ответа были вопросы, охватывающие как всю тему, так и отдельные её части. При составлении анкеты мы ориентировались на экзаменацион-

ные билеты, вызывающие наибольшее количество затруднений у студентов на промежуточной аттестации. Распределение тем по соответствующим модулям обозначено и утверждено в положении «О модульно-рейтинговой системе кафедры».

Таблица

Результаты анонимного анкетирования студентов Тюменского ГМУ

Вопросы	Количество Ответов (Абс/%)
1. Выберите на Ваш взгляд самые сложные для изучения и запоминания темы Модуля 1. «Общая гистология»:	
– Гистогенез крови.	191/51,5
– Нервная ткань: нейроны и нейроглия.	174/46,9
– Развитие костной ткани и рост кости как органа.	82/22,1
2. Выберите на Ваш взгляд самые сложные для изучения и запоминания темы Модуля 2. «Нервная система, учение об анализаторах, эндокринная система»:	
– Эндокринная система: гипоталамо-гипофизарная система.	192/51,8
– Строение вегетативных ганглиев и их связь со спинным мозгом	155/41,8
– Кора больших полушарий головного мозга и её связь со спинным мозгом	102/27,5
3. Выберите на Ваш взгляд самые сложные для изучения и запоминания темы Модуля 3. «Сердечно-сосудистая система. Органы кроветворения. Дыхательная система»:	
– Красный костный мозг, его барьерная и кроветворная функция.	156/42,0
– Строение лимфатического узла.	131/35,3
– Строение селезенки.	76/20,5
4. Выберите на Ваш взгляд самые сложные для изучения и запоминания темы Модуля 4. «Пищеварительная система»:	
– Зуб и его развитие.	181/48,8
– Печень. Желчный пузырь.	109/29,4
– Поджелудочная железа.	66/17,8
5. Выберите на Ваш взгляд самые сложные для изучения и запоминания темы Модуля 4. «Кожа. Мочеполовая система»:	
– Развитие, строение и возрастные изменения яичника	137/36,9
– Добавочные мужские половые железы	124/33,4

При первом знакомстве с результатами анкетирования кажется, что наиболее популярные варианты ответов известны были заранее. Традиционно студентам тяжело «даются» вопросы частной гистологии нервной системы, гистогенеза крови и т.д. Однако если проанализировать ответы с позиций календарного плана 2-го и 3-го семестров студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, то можно выявить ряд закономерных причин некачественного усваивания материала.

Прежде всего стоит упомянуть о «краеугольном камне» I и II курсов образовательной программы: темы учебных программ двух основополагающих дисциплин, а именно анатомии и гистологии имеют мало общих «точек соприкосновения». Например, традиционное изучение студентами вопросов остеологии, артрологии и миологии занимает около 8 недель, тогда как на гистологии студент касается вопросов развития костной ткани на 5-6 неделе, примерно в это же время начинается изучение темы «Сократимые ткани». Далее студенты приступают на нормальной анатомии к изучению пищеварительной системы, а на гистологии подробно рассматривают вопросы частной гистологии пищеварительной системы только на II курсе (!). Таких примеров можно привести большое количество, при этом в каждом ВУЗ найдутся свои уникальные «комбинации» анатомо-гистологических несоответствий преподаваемых дисциплин.

К сожалению, пока нет ни одного удачного примера сопоставления календарных планов указанных дисциплин (по крайней мере в Тюменском ГМУ). Более того, ряд вопросов частной гистологии требует от студента, еще не выучившего все анатомические аспекты темы, понимать основы биохимических процессов изучаемой системы, с которыми он столкнется лишь только на втором курсе (в качестве примера можно привести эндокринную систему и, в частности, гипоталамо-гипофизарную систему). В некоторых ВУЗах ближнего и дальнего зарубежья эта проблема частично решается с помощью введения в курс специального предмета «Морфология». В этом случае студент в рамках одной кафедры рассматривает основные учебные темы сразу с позиций нескольких предметов: анатомия, гистология, нормальная физиология, биохимия. Однако такая схема обучения действует лишь в том случае, если студент в течение 1-го года обучения получал фундаментальные знания по этим же дисциплинам в рамках разных кафедр. В условиях федерального государственного образовательного стандарта Российской Федерации в сфере медицинского образования «Морфология» может стать лишь только вариантом вариативного курса кафедры гистологии. При этом не стоит забывать, что существует такое направление как «эмбриология человека» или «медицинская эмбриология» (в некоторых случаях, как например в Тюменском ГМУ, на лечебном и пе-

диатрическом факультете перед изучением эмбриологии человека студенты изучают эмбриологию хордовых в сравнительном аспекте [4]), которая тоже требует академических часов. Поэтому нехватка учебного времени ощущается кафедральными сотрудниками все острее и острее. Может быть есть смысл рассмотреть вариант преподавания такого вариативного цикла для студентов старших курсов.

Лекция, как форма подачи материала, остается, пожалуй, единственным классическим способом изучения дисциплины, но при этом приобретает весьма разнообразные очертания в руках умелого оратора. Каким бы не было наполнение лекции, каким бы не было визуальное сопровождение презентаций, можно абсолютно уверенно соглашаться с [3] в части того, что «*…механизм восприятия лекции состоит из нескольких этапов. Вначале воспринимается информация, затем в сознании студента происходит её анализ, после чего информация снова выражается словами (в виде конспекта лекции). Конспект является уже продуктом мышления студента, что требует от него значительного умственного напряжения…*». Естественно, что в условиях уменьшающегося количества академических часов, в том числе и на чтение лекций, преподавателям приходится объединять несколько тем, которые раньше занимали две или даже три лекции. В таких условиях студентам становится все сложнее и сложнее воспринимать материал полно, адекватно, а о «живом» интересе порой речи даже не идет. Поэтому на кафедре гистологии Тюменского ГМУ было принято решение: создать в информационном пространстве ВУЗа набор видеолекций по всем вопросам дисциплины. В случае, если календарный план видоизменяется в сторону потери каких-либо тем, студенты всегда могут получить в свое распоряжение с помощью «облачных» технологий любую из записанных преподавателями лекций (к тому же появляется значительная экономия времени: так обычную полуторачасовую лекцию вполне можно представить за 40 минут).

Есть, правда, и отрицательная сторона у такого решения, которую замечательно выразил коллектив авторов в работе [2]: «*Достижения в области информационных технологий привели к тому, что студенты постоянно используют гаджеты и длительное время находятся в информационном пространстве, что резко снизило уровень вербального общения и потребность воспроизводить информацию. В результате этого наблюдается практически полное отсутствие логических связей при ответах студентов на занятиях и экзаменах*». Конечно же, даже классическая лекция не способствует повышению вербального компонента. Поэтому, скорее всего, нам предстоит избрать для себя наиболее эффективной формой подачи лекционного материала вебинар – общение со студентами в режиме реального времени с помощью интернет-технологий, которая подразумевает передачу информации в виде диалога. Однако здесь нельзя не сделать следующее замечание: из всех опрошенных студентов в части вопросов организационного характера («Что бы Вы хотели изменить или откорректировать в работе кафедры?») только 89 человек предпочли выбрать вариант «Расширить интерактивный компонент обучения», что может свидетельствовать о низкой заинтересованности студентов в данной форме.

И, наконец, еще один важный компонент, влияющий на качество усваивания материала – самостоятельная работа студентов. Речь пойдет о так называемой внеаудиторной самостоятельной работе.

Многие кафедры используют лишь один вариант такой работы. Это написание реферата по заданной теме. Казалось бы, в современном мире уже не остается места такой форме, так как вся подготовка труда у студента занимает не более одного часа, а необходимость в длительном поиске соответствующей литературы отпадают ввиду наличия в виртуальном пространстве уже готовых вариантов реферативной работы. Поэтому нам видится возможным включать в имеющиеся уже традиционные темы рефератов морфологические и клинические аспекты изучаемого вопроса. Как правило, такие «вставки» требуют изучения специальной литературы, которая, в силу главы 70 Гражданского Кодекса РФ «Авторское право», не отображена в свободном доступе. И студент вынужден обратиться в библиотечные фонды своего ВУЗа, в том числе электронные. Поэтому такая форма работы требует от преподавателя креативного подхода в части составления тем реферативных работ, а также готовности помогать студентам ориентироваться в большом объеме специальной литературы. И тогда традиционная тема о гистологическом строении гипофиза замечательно может быть дополнена (для студента, мечтающего стать акушером-

гинекологом) синдромом Шихана (послеродовой инфаркт гипофиза), а строение стенки сердца для будущего педиатра или кардиолога гораздо интереснее и полезнее будет рассмотреть вместе с тетрадой Фалло.

Также хочется отметить нарастающий интерес студентов к интернет-ресурсам, содержащим наглядное, качественно визуализированное объяснение текущих тем по гистологии, цитологии, гистологии. Мы убеждены, что этот интерес может стать мощным союзником преподавателя в борьбе за повышение качества образования, если, конечно же, сам преподаватель будет хорошо ориентироваться в этом вопросе. Те кафедры, которые имеют ресурсы для создания таких видеоматериалов, как правило, с большим воодушевлением кооперируются с ВУЗами, у которых таких возможностей нет, так как это приводит к улучшению показателей учебного заведения в части академической мобильности. Поэтому коллективный вариант работы с общей базой медиа-материалов может оказаться даже более предпочтительным, чем безуспешный поиск ресурсов и активов для подготовки собственного контента.

Заключение. Медицинское образование до сих пор является одним из самых качественных и в то же время сложных вариантов профессиональной ориентации. Нарастающие требования к правильному оказанию медицинской помощи населению требует от студентов колоссальных энергозатрат, что становится еще одним поводом для отчисления слушателя из ВУЗа. И все же следует помнить, что даже самый сложный вопрос, самая «неподъемная» тема становится логичной, понятной и усваиваемой в руках умелого преподавателя, всецело посвящающего себя служению своим студентам и не пренебрегающего постоянным повышением не только профессиональных, но также своих социальных культурных навыков в вопросах психологии и педагогики высшей школы.

OPTIMIZATION OF THE EDUCATIONAL PROCESS AT THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY OF MEDICAL HIGH SCHOOL

G.S. SOLOVYEV, O.G. SOLOVYEVA, O.F. ISTOMINA, I.A. GOLUBEVA, V.A. SHIDIN, E.V. MOROZOVA, V.V. MATVIENKO

Tyumen State Medical University, Street Odessa, House 54, Tyumen, Tyumen region, 625023, Russia

Abstract. This work deals with the teaching of the discipline "Histology, cytology, embryology", problems associated with the assimilation of the material of individual topics in a medical high school. The analysis of the main reasons for the decline in academic performance and the ways of overcoming them in the general practitioner faculty, pediatric faculty and the faculty of dentistry is presented. The main forms of submitting the educational material are considered: lecture, including video lecture, practical lesson, extracurricular independent work of students. Some reasons for the low interest of students in mastering the discipline and ineffective digestion of information about the discipline are indicated. Different approaches to teaching were considered. As the method, anonymous questionnaires using Internet technologies were chosen to select the format and distribution of the questionnaire among trainees. The fact that many students who already graduated from the above discipline participated in the survey gives the right to consider the problem of qualitative teaching of histology as a matter of primary importance, not only for students of the first and second years.

Key words: histology, higher education, medicine, teaching.

Литература

1. Гемонов В.В., Лаврова Э.Н., Череп О.Е. Преподавание медицинской гистологии на стоматологическом факультете // Вестник Ивановской медицинской академии. 2009. Т. 14, № 2. С. 47.

2. Грушин В.Н., Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Кичигина Т.Н., Колмогоров В.Н., Пилипенко Н.Н.

References

1. Gemonov VV, Lavrova EN, Cherep OE. Prepodavanie medicinskoi gistologii na stomatologicheskom fakul'tete [Medical Histology teaching at the Faculty]. Vestnik Ivanovskoi medicinskoi akademii. 2009;14(2):47. Russian.

2. Grushin VN, Myadelec OD, Lebedeva EI, Kichigina TN, Kolmogorov VN, Pilipenko NN. Metodologi-

Методологические подходы к развитию предметного профессионального мышления у студентов при преподавании дисциплины «Гистология, цитология, эмбриология». В сборнике: «Инновационные обучающие технологии в медицине», сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 2017. С. 167–171.

cheskie podhody k razvitiyu predmetnogo professional'nogo myshleniya u studentov pri prepodavanii discipliny «Gistologiya, citologiya, embriologiya». V sbornike: «Innovacionnye obuchayuschie tehnologii v medicine», sbornik materialov Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferencii s mejdunarodnym uchastiem [Methodological approaches to the development of meaningful professional thinking among students in teaching disciplines "histology, cytology and Embryology". In the Anthology: "innovative learning technologies in medicine", proceedings of the Republican scientific-practical Conference with international participation]; 2017. Russian.

3. Рыхлик С.В. Современные подходы к преподаванию гистологии, цитологии и эмбриологии // Вестник проблем биологии и медицины. 2014. Т. 2, № 3. С. 70–75.

3. Ryhlik SV. Sovremennye podhody k prepodavaniyu gistologii, citologii i embriologii [Modern approaches to the teaching of histology, cytology and Embryology]. Vestnik problem biologii i mediciny. 2014;2(3):70-5. Russian.

4. Соловьев Г.С., Истомина О.Ф., Соловьева О.Г., Голубева И.А., Иванова Н.В., Морозова Е.В., Шидин В.А. Опыт преподавания эмбриологии в медицинском ВУЗе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № S. С. 40.

4. Solov'ev GS, Istomina OF, Solov'eva OG, Golubeva IA, Ivanova NV, Morozova EV, Shidin VA. Opyt prepodavaniya embriologii v medicinskom VUZe [Experience in teaching embryology in Medical University]. Jurnal anatomii i gistopatologii. 2017;6(S):40. Russian.

Библиографическая ссылка:
Соловьев Г.С., Соловьева О.Г., Истомина О.Ф., Голубева И.А., Шидин В.А., Морозова Е.В., Матвиенко В.В. Оптимизация учебного процесса на кафедре гистологии медицинского ВУЗа // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 194–198.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 199–206
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 199–206

УДК: 599.323.4-114.73:611.018.2

ТУЧНОКЛЕТОЧНАЯ ПОПУЛЯЦИЯ ТИМУСА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПОТОМСТВА САМОК СО ВТОРИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Г.Ю. СТРУЧКО, Л.М. МЕРКУЛОВА, Е.Г. ДРАНДРОВА, О.Ю. КОСТРОВА, А.А. КОТЕЛКИНА

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский просп., д. 15, Чебоксары, Чувашская Республика, 428010, Россия, e-mail: glebstr@mail.ru

Аннотация. В работе исследована тучноклеточная популяция тимуса потомства крыс с врожденным иммунодефицитом при постнатальном введении канцерогена. С помощью общегистологических, люминесцентно-гистохимических и иммуногистохимических методов исследован тимус крыс-самок в норме, после введения канцерогена и на фоне иммунодефицита. Установлено, что любое воздействие на организм животного приводит к количественному и качественному перераспределению тучных клеток в тимусе. Развитие опухоли у потомства интактных самок приводит к достоверному увеличению всех биогенных аминов в клетках, особенно гистамина и, соответственно, росту индекса функциональной активности. Кроме того, возрастает и число, и процент дегранулированных форм тучных клеток. В группе крысят с развитием опухоли и родившихся от иммунодефицитных крыс изменения в тимусе носят более серьезный характер. Увеличение количества тучных клеток сопровождается выраженным повышением их активности. Параллельно с этим в тимусе происходит уменьшение всех морфометрических показателей дольки, достоверное снижение клеточной пролиферации в корковом и мозговом веществе, уменьшение числа эпителиальных клеток в структурах дольки, увеличение клеток тимопоэтического микроокружения, экспрессирующих *S*-100, *CD*68 и синаптофизин. Кроме того, в структурах тимуса отмечается увеличение количества клеток, экспрессирующих белки-регуляторы апоптоза *P*-53 и снижение *bcl*-2^{+}-клеток.

Ключевые слова: тучные клетки, тимус, канцерогенез, иммунодефицит, биогенные амины.

Введение. *Тучные клетки* (ТК) – полифункциональные гранулоциты, которые локализуются в соединительной ткани и слизистых оболочках и являются частью нейроэндокринной системы. ТК покрыты однослойной мембраной, содержат ядро и стандартный набор органелл [8,10]. Цитоплазма заполнена множеством гранул, которые содержат цитокины, триптазу, химазу, биогенные амины и другие вещества [5,7]. ТК обнаруживаются почти во всех органах и тканях организма, преимущественно располагаясь в соединительнотканных структурах, таких как стенки кровеносных и лимфатических сосудов, нервах, а также в коже, стенках полых органов дыхательной и пищеварительной систем [2].

Высказывается мнение, что при воспалительных и аллергических реакциях, при регенерации и новообразованиях, а также при других патологических процессах значительно изменяются фенотип и функции популяции ТК [3,4,10].

Во многих исследованиях показано, что различные воздействия на ТК сопровождаются изменением их количества, выброса медиаторов из гранул, снижением содержания в них гепарина. Определяющими факторами при этом являются сила, характер, длительность воздействия, индивидуальные, видовые и возрастные особенности организма [5,8,10]. Кроме того, известно, что медиаторы ТК отличаются разнонаправленным действием на один и тот же процесс [15].

Известно два пути выхода содержимого гранул ТК при их активации: апокриновый тип, или дегрануляция, и мерокриновый тип, или гранулолизис. Полностью дегранулированные тучные клетки в норме остаются жизнеспособными и через некоторое время восстанавливают пул медиаторов [8,10].

Содержание ТК в тимусе сравнительно высоко — порядка 8-9 кл/0,01 мм^2 [1]. Согласно данным литературы, в тимусе взрослых животных ТК обнаруживаются большей частью в соединительнотканной капсуле, междольковых септах и периваскулярных пространствах. Подобная локализация в настоящее время объясняется аналогичным расположением в тимусе нервных волокон и их связью с ТК [2].

Функции тимических ТК до сих пор неясны. Известно, что они экспрессируют более 20 видов биологически активных веществ, что

косвенно свидетельствует о значительном их участии ТК в процессах, происходящих в тимусе. На сегодняшний день известно, что тимические ТК содействуют процессам тимопоэза, оказывая влияние на межклеточные взаимодействия, проницаемость гемато-тимического барьера и миграцию лимфоцитов [8,13].

Было показано, что ТК также принимают участие в восстановлении тимуса после явления акцидентальной инволюции [6]. В процессе инволюции тучноклеточная популяция тимуса увеличивается, распределяется по всей строме тимуса и в них обнаруживается усиленная секреция *фактора роста нервов* (*NGF*), который содействует выживанию и дифференцировке ТК.

Известно, что активация иммунной системы материнского организма животных в ранние сроки беременности приводит к снижению противоопухолевого иммунного ответа у потомства [12]. Кроме того, показано, что развитие опухоли в организме животных приводит к серьезному дисбалансу эндокринной системы, сопровождается выраженной атрофией вилочковой железы с дезорганизацией эпителиальных клеток, структур нетимопоэтического окружения коркового и мозгового вещества, а также угнетением тимопоэза [6]. В то же время много данных о том, что сам иммунодефицит способствует формированию более агрессивной опухоли с развитием ранних отдаленных метастазов [11].

Несмотря на это, практически отсутствуют данные о морфофункциональном состоянии иммунных органов при канцерогенезе в условиях врожденного иммунодефицита. Поэтому исследование клеточного состава, в том числе тучных клеток, органов иммуноэндокринной системы в этих условиях является актуальным и представляет научный интерес для широкого круга специалистов.

Цель работы – исследование тучноклеточной популяции тимуса потомства крыс с врожденным иммунодефицитом при постнатальном введении канцерогена.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на белых нелинейных крысах (*n*=80). Животные содержались в виварии, уход за ними осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животные были разделены на 4 группы: интактного контроля (потомство здоровых самок, *n*=20), контрольную (потомство спленэктомированных крыс, *n*=20), первую опытную (потомство здоровых самок, которым через 1 месяц после рождения начинали внутрибрюшинно вводить канцероген (1,2-диметилгидразин) из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель, *n*=20), вторую опытную (потомство спленэктомированных самок, которым через 1 месяц после рождения начинали внутрибрюшинно вводить 1,2-диметилгидразин из расчета 20 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель, *n*=20). Сроки и дозы введения канцерогена были выбраны в соответствии с моделью индукции опухолей толстой кишки [14].

Выведение из эксперимента осуществляли через 6 месяцев после окончания курса введения канцерогена путем декапитации.

При аутопсии животных подопытных групп проводилась ревизия органов брюшной полости с вскрытием толстой кишки. При патоморфологическом исследовании учитывали частоту развития новообразований, их морфологические особенности, локализацию. Животные, у которых не произошло формирования опухоли, в исследование не включены.

При исследовании тимуса использовали следующие методы.

1. *Окраска гематоксилином и эозином*. Орган фиксировался в 10% нейтральном формалине в течение суток, промывался в проточной воде, и затем выполнялась стандартная проводка на тканевом гистопроцессоре *Leica ASP* 200 (*Leica*, Германия). Парафиновые срезы тимуса наносили толщиной 3 мкм на стекла *Mentzel Glasses super frost* (Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

2. *Люминесцентно-гистохимический метод Хилларпа-Фалька* использовался для выявления норадреналина и серотонина в структурах тимуса. Криостатные препараты изучались под люминесцентным микроскопом ЛЮМАМ-4 в течение двух суток.

3. *Люминесцентно-гистохимический метод Кросса-Эвена-Роста* проводился для обнаружения структур вилочковой железы, содержащих гистамин. Криостатные срезы органа изучались в течение суток с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ-4.

4. Для определения уровня норадреналина, серотонина и гистамина в структурах тимуса применялся *метод цитоспектрофлуориметрии*. Количественные показатели измерялись с помощью насадки ФМЭЛ-1А, которая устанав-

ливалась на микроскоп ЛЮМАМ-4. Уровень выше перечисленных медиаторов в люминесцирующих клетках тимуса определяли в условных единицах (единицы флюоресценции по шкале вольтметра). Для оценки функционального состояния структур тимуса высчитывался индекс (серотонин+гистамин)/катехоламины. Увеличение этого соотношения указывает на подавление физиологической активности клеток, снижение этого индекса свидетельствует об их стимуляции [4,6].

5. *Окраска по Унна с использованием полихромного толуидинового синего* применялась для изучения качественного и количественного состава ТК вилочковой железы. Тучные клетки подсчитывали в десяти полях зрения микроскопа (объектив 40 и окуляр 15). По степени дегрануляции выделяли 4 типа клеток: Т0 — тучные клетки с плотно заполненными неразличимыми гранулами и ядром; Т1 — клетки с отдельно различимыми гранулами и неполностью замаскированным ядром; Т2 — клетки с хорошо различимыми гранулами как внутри, так и вокруг клетки, и отчетливым ядром; Т3 — опустошенные тучные клетки с единичными гранулами внутри и рассеянными гранулами вокруг клетки. Для оценки функциональной активности тучноклеточной популяции подсчитывали индекс дегрануляции по формуле ИД=((А×0)+(Б×1)+(В×2)+(Г×3))/*n*, где А – число недегранулирующих клеток (Т0); Б – слабодегранулирующие тучные клетки, (Т1); В – клетки с умеренной степенью дегрануляции, (Т2); Г – клетки с сильной степенью дегрануляции, (Т3); *n* – общее число тучных клеток.

6. *Иммуногистохимический метод* с использованием моноклональных антител к триптазе ТК. Результаты реакций оценивали с применением микроскопа МИКРОМЕД 3 ЛЮМ путем подсчета позитивно окрашенных клеток на 100 клеток в десяти полях зрения, выражая результаты в единицах в поле зрения.

7. *Компьютерная морфометрия*. С помощью системы архивирования на микроскопе *Leica DM*4000*B* (*Leica*, Германия) получали оцифрованные фотографии препаратов с использованием фотокамеры *Leica DFC* 425 и лицензионной программы *Leica Application Sute* 3.6.0 (*Leica*, Германия). Морфометрия площади мозгового вещества и толщины коркового вещества долек вилочковой железы выполнялась с использованием этой же программы.

Статистическую значимость полученных данных определяли по *t* критерию Стьюдента. Данные представляли в виде средней арифметической величины (*M*) и ее средней ошибки (*m*).

Результаты и их обсуждение. При люминесцентно-гистохимическом исследовании препаратов тимуса выявлено, что паренхима железы разделена на дольки полигональной или округлой формы. При окраске по Фальку-Хилларпу для выявления серотонина и катехоламинов наблюдается желто-зеленое свечение тканей, а при окраске по Кроссу-Эвену-Росту для идентификации гистаминсодержащих структур в дольках отмечается зеленое свечение (рис. 1).

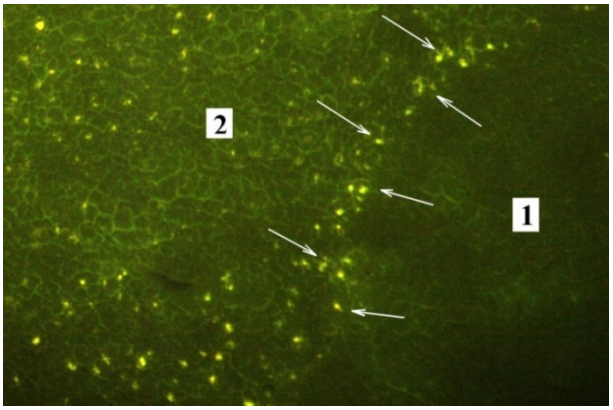


Рис. 1. Тимус. Потомство интактной крысы, 6 месяцев. Метод Кросса. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 100х. Люминесцирующие гранулярные клетки кортико-медуллярной зоны расположены плотным ободком вокруг мозгового вещества. 1 – мозговое вещество дольки; 2 – корковое вещество дольки. Стрелками указаны ЛГК кортико-медуллярной зоны

Мозговое вещество в центре дольки имеет более темное окрашивание. Корковое вещество, расположенное вокруг мозгового, более светлое, что свидетельствует о более высоком содержании в его клетках биогенных аминов. На фоне равномерного свечения лимфоцитарной паренхимы определяются люминесцирующие гранулярные клетки. Среди этих клеток выделяют более крупные, расположенные в один-два ряда вокруг мозгового вещества клетки кортико-медуллярной зоны, обладающие ярко-желтым свечением. На периферии дольки в корковом веществе выявляются диффузно расположенные клетки субкапсулярной зоны, которые обладают меньшими размерами и более тусклым бледно-желтым свечением. По периферии коркового вещества, а также в области границ долек встречаются единичные ТК. При люминесцентной микроскопии они визуа-

лизируются как клетки овальной формы, заполненные неоднородным содержимым в виде беловато-желтых гранул. Ядра этих клеток, как правило, расположены по периферии и не люминесцируют.

При проведении цитоспектрофлуориметрии выявлено, что гранулы люминесцирующих гранулярных клеток, а также лимфоцитарная паренхима содержат в себе биогенные амины: серотонин, гистамин и катехоламины.

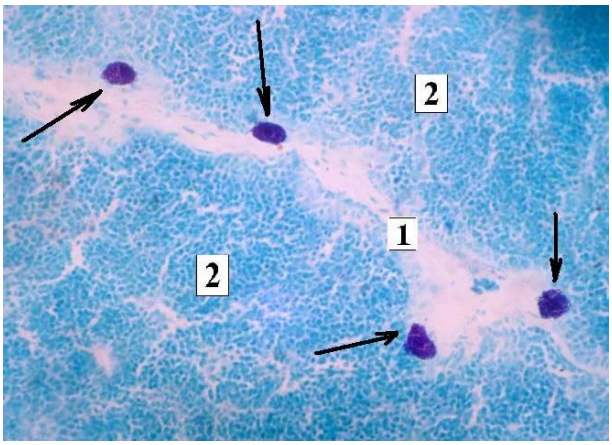


Рис. 2. Тимус. Потомство интактной крысы, 6 месяцев. Окраска полихромным толуидиновым синим по Унна. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. ТК вдоль междольковых соединительнотканных септ. 1 – междольковые перегородки; 2 – корковое вещество дольки. Стрелками указаны ТК

Таблица 1

Уровень биогенных аминов (в у.е.) и индекса (СТ+ГСТ)/КА в тучных клетках у потомства интактных и спленэктомировванных крыс, а также у интактных крыс с введением канцерогена и у спленэктомированных крыс с введением канцерогена

Группы животных	Потомство интактных крыс	Потомство спленэктомированных крыс	Потомство интактных крыс с введением канцерогена	Потомство спленэктомированных крыс с введением канцерогена
Серотонин (СТ)	293,3±2,1	287,6±2,7	477,8±43,6**	94,8±6,3**
Гистамин (ГСТ)	530,7±6,5	965,1±11,7**	862,9±4,4**	614,8±5,5**
Катехоламины (КА)	168,2±2,5	215,1±1,9**	236,0±15,3**	202,1±4,2*
Индекс (СТ+ГСТ)/КА	4,9±0,31	5,8±0,41**	5,7±0,25**	3,5±0,32**

Примечание: * – $P<0,01$; ** – $P<0,001$ по сравнению с крысами интактного контроля

При окраске срезов по методу Унна установлено, что ТК в тимусе потомства интактных крыс располагаются преимущественно вдоль междольковых соединительнотканных септ. Единичные ТК встречаются также в корковом веществе. При подсчёте в поле зрения обнаруживается 4,2±0,3 ТК с преобладанием в их числе недегранулирующих и слабодегранулирующих форм (рис. 2). Индекс дегрануляции ТК у этой группы крыс составляет 1,34.

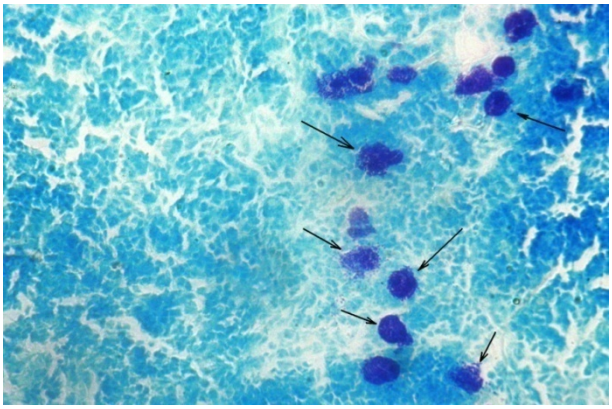


Рис. 3. Тимус. Потомство интактной крысы с введением канцерогена, 6 месяцев. Окраска полихромным толуидиновым синим по Унна. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. Скопление тучных клеток в междольковых перегородках (указаны стрелками)

В обеих группах опытных крыс происходит значительное перераспределение биогенных аминов в тучных клетках (табл. 1). У потомства интактных крыс с введением канцерогена содержание серотонина и гистамина возрастает в 1,6 раз, катехоламинов – в 1,4 раза. Это приводит к увеличению индекса (СТ+ГСТ)/КА в ТК почти на 20%. У потомства спленэктомированных крыс с введением канцерогена отмечается снижение уровня серотонина почти в 3 раза и повышение гистамина и катехоламинов на 16 и 20% соответственно. При этом индекс (СТ+ГСТ)/КА падает на 40%.

При окраске препаратов тимуса по методу Унна ТК первой опытной группы визуализируются в междольковых септах и по периферии дольки железы. Отмечается увеличение их численности – до 5,83±0,6 в поле зрения. Обычно они располагаются небольшими скоплениями (рис. 3).

Большая часть ТК (72%) – это клетки Т2 и Т3-форм (табл. 2). Индекс дегрануляции достоверно возрастает в 1,5 раза по сравнению с показателями интактных крыс.

Таблица 2

Распределение тучных клеток (в %) по степени дегрануляции (Т0-Т3) у потомства интактных и спленэктомировванных крыс, а также у интактных крыс с введением канцерогена и у спленэктомированных крыс с введением канцерогена

Группы животных	Потомство интактных крыс	Потомство спленэктомированных крыс	Потомство интактных крыс с введением канцерогена	Потомство спленэктомированных крыс с введением канцерогена
Т0	14±2,2	16±1,9	1±0,0399	16±1,3
Т1	32±2,6	38±2,6	27±2,1	32±2,0
Т2	28±2,4	42±2,7**	27±1,6	37±1,9**
Т3	26±1,8	4±0,3**	45±3,8**	15±1,7**
Индекс дегрануляции	1,34±0,05	1,37±0,07	1,98±0,1**	1,51±0,08**

Примечание: *– $P<0,01$; ** – $P<0,001$ по сравнению с крысами интактного контроля

Во второй опытной группе количество ТК в тимусе продолжает нарастать и достигает 6,7±0,4 ТК, что в 1,6 раза больше, чем у потомства интактных крыс. Клетки Т2 и Т3 форм составляют 52% всех ТК. Это подтверждается при проведении иммуногистохимической реакции на триптазу (рис. 4). Индекс дегрануляции достоверно превышает таковой у потомства интактных крыс.

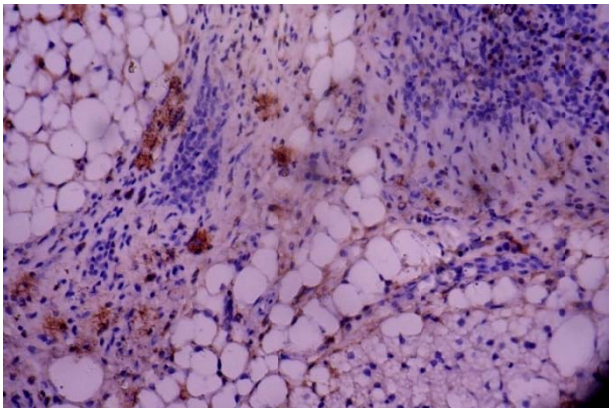


Рис. 4. Тимус. Потомство спленэктомированной крысы с введением канцерогена, 6 месяцев. Иммуногистохимическая реакция на триптазу тучных клеток. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. Увеличение количества триптоза-положительных тучных клеток

Таким образом, наши исследования показали, что любое воздействие на организм животного приводит к количественному и качественному перераспределению ТК в тимусе. Развитие опухоли у потомства интактных самок приводит к достоверному увеличению всех биогенных аминов в клетках, особенно гистамина и, соответственно, росту индекса функциональной активности. Кроме того, возрастает и число, и процент дегранулированных форм ТК. В группе крысят с развитием опухоли и родившихся от иммунодефицитных крыс изменения в тимусе носят более серьезный характер. Увеличение количества ТК сопровождается выраженным повышением их активности. Параллельно с этим в тимусе происходит уменьшение всех морфометрических показателей дольки, достоверное снижение клеточной пролиферации в корковом и мозговом веществе, уменьшение числа эпителиальных клеток в структурах дольки, увеличение клеток тимопоэтического микроокружения, экспрессирующих *S*-100, *CD*68 и синаптофизин. Кроме того, в структурах тимуса отмечается увеличение количества клеток, экспрессирующих белки-регуляторы апоптоза *P*-53 и снижение *bcl*-2^+-клеток [4,9].

Есть мнение, что диффузная нейроэндокринная система влияет на функциональную активность тимуса опосредованно через активацию ТК. Функционально зрелые тучные клетки в ответ на воздействие нейропептидов дегранулируют, что мы и наблюдаем в процессе развития акцидентальной инволюции тимуса на фоне канцерогенеза. Медиаторы ТК разнонаправленно действуют как на клетки *APUD*-серии, так и на клетки, обеспечивающие дифференцировку *Т*-лимфоцитов, то есть тучные клетки играют роль посредников, между нейроэндокринными клетками и клетками паренхимы тимуса [2,5,9].

Заключение. Исходя из полученных экспериментальных данных, а также основываясь на предыдущие наши исследования, можем заключить, что развитие иммунодефицита у самок серьезно сказывается на морфофункциональном состоянии тимуса у потомства. Мы считаем, что это влияние опосредовано гипо-

таламо-гипофизарно-надпочечниковой системой. Кроме того, важная роль в процессе развития акцидентальной инволюции тимуса принадлежит, наряду с клетками *APUD*-серии и макрофагами, именно ТК и выбрасываемым ими биогенным аминам, которые являются регуляторами скорости и степени выраженности ее развития.

POPULATION OF THYMUS MAST CELLS IN CARCER GENESIS OF THE FEMALE GENERATION OF THE RATS WITH THE SECONDARY IMMUNODEFICIENCY

G.Yu. STRUCHKO, L.M. MERKULOVA, E.G. DRANDROVA, O.Yu. KOSTROVA, A.A. KOTELKINA

I.N.Uljyanov Chuvash State University, Moskovsky Prospect, 15, Cheboksary, Chuvash Republic, 428010, Russia, e-mail: glebstr@mail.ru

Abstract. The mast cell population of the thymus of the progeny of rats with congenital immunodeficiency was studied in the postnatal administration of a carcinogen. With the help of general histological, luminescent-histochemical and immunohistochemical methods, the thymus of female rats was studied normally, after the introduction of a carcinogen and against the background of immunodeficiency. It is established that any effect on the animal's organism leads to a quantitative and qualitative redistribution of mast cells in the thymus. The development of a tumor in the progeny of intact females leads to a significant increase in all biogenic amines in cells, especially histamine and, correspondingly, an increase in the index of functional activity. In addition, the number and percentage of degranulated forms of mast cells grows. In the group of rats with development of the tumor and those born from immunodeficiency rats, changes in the thymus are more serious. An increase in the number of mast cells is accompanied by a marked increase in their activity. In parallel with this, all morphometric parameters of the lobule decrease in the thymus, a significant decrease in the cell proliferation in the cortex and brain substance, a decrease in the number of epithelial cells in the lobule structures, an increase in thymopoietic microenvironment cells expressing S-100, CD68, and synaptophysin. In addition, in the thymus structures there is an increase in the number of cells expressing the P-53 apoptosis regulatory proteins and a decrease in bcl-2^+ cells.

Key words: mast cells, thymus, cancer genesis, immunodeficiency, biogenic amines.

Литература

1. Арташян О.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, №3. С. 22–25.

2. Гусельникова В.В. Морфофункциональная характеристика популяции тучных клеток тимуса мыши: автореф. дисс…канд.биол.наук. СПб, 2016. 28 с.

3. Дзодзикова М.Э., Мильдзихов Г.Б., Пагиева М.К., Туриев А.В. Тучные клетки лейомиомы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2015-2/5158.pdf (дата обращения 26.05.2015). DOI: 10.12737/11434.

4. Драндрова Е.Г., Стручко Г.Ю., Михайлова М.Н. Влияние иммунодефицитной беременности на противоопухолевый иммунитет потомства // Ус-

References

1. Artashyan OS. Morfologicheskie aspekty uchastiya tuchnyh kletok v formirovanii obschego adaptacionnogo sindroma [Morphological aspects of mast cells in the formation of a general adaptation syndrome]. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2012;15(3):22-5. Russian.

2. Gusel'nikova VV. Morfofunkcional'naya harakteristika populyacii tuchnyh kletok timusa myshi [Morphofunctional characteristic of populations of mast cells of the thymus of the mouse] [dissertation]. SPb; 2016. Russian.

3. Dzodzikova MEH, Mil'dzihov GB, Pagieva MK, Turiev AV. Tuchnye kletki lejomiomy [Mast cells leiomyoma]. Vestnik novyh medicinskih tekhnolo-gij. EHlektronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 May 26];2[about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2015-2/5158.pdf. DOI: 10.12737/11434.

4. Drandrova EG, Struchko GYU, Mikhajlova MN. Vliyanie immunodeficitnoj beremennosti na protivoopukholevyj immunitet potomstva [The immuno-

пехи современного естествознания. 2013. №9. С. 84–86.

5. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник Российской АМН. 2010. №6. С. 49–54.

6. Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Бессонова К.В., Драндрова Е.Г., Стоменская И.С. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, индуцируемой 1,2-диметилгидразином на фоне удаления селезенки // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 416–423.

7. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М., Лубенников В.А., Гервальд В.Я. Тучные клетки и опухолевый рост // Сибирский онкологический журнал. 2011. №4. С. 59–63.

8. Леонтьева И.В., Быков В.Л. Реакция системы тучных клеток слизистой оболочки полости рта на введение цитостатиков // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. 2010. Т.17, №4. С. 34–37.

9. Линькова Н.С., Полякова В.О., Кветной И.М. Соотношение апоптоза и пролиферации клеток тимуса при его инволюции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, №4. С. 442–444.

10. Омельяненко Н.П., Ковалев А.В., Сморчков М.М., Мишина Е.С. Структура собственного вещества роговицы глаза человека // Морфология. 2017. Т. 151, №3. С.93.

11. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Драндрова Е.Г., Мухаммад З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей желудочно-кишечного тракта на фоне иммунной недостаточности // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 450–456.

12. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Влияние актива-

deficient effect of pregnancy on anti-tumor immunity of offspring]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013;9:84-6. Russian.

5. Kondashevskaya MV. Tuchnye kletki i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh processakh [Mast cells and heparin are key links in adaptive and pathological processes]. Vestnik Rossijskoj AMN. 2010;6:49-54. Russian.

6. Kostrova OYU, Mikhajlova MN, Struchko GYU, Merkulova LM, Bessonova KV, Drandrova EG, Stomenskaya IS. Akcidental'naya involyuciya timusa krys na fone razvitiya adenokarcinomy tolstoj kishki, induciruemoj 1,2-dimetilgidrazinom na fone udaleniya selezenki [Accidental involution of the thymus of rats on the background of the development of adenocarcinoma of the colon induced by 1,2-dimethylhydrazine on the background of the removal of the spleen]. Vestnik CHuvashskogo universiteta. 2012;3:416-23. Russian.

7. Lazarev AF, Bobrov IP, CHerdanceva TM, Klimachev VV, Bryukhanov VM, Avdalyan AM, Lubennikov VA, Gerval'd VYA. Tuchnye kletki i opukholevyj rost [Fat cells and tumor growth]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011;4:59-63. Russian.

8. Leont'eva IV, Bykov VL. Reakciya sistemy tuchnykh kletok slizistoj obolochki polosti rta na vvedenie citostatikov [The response of the system the fat cells of the mucous membrane of the oral cavity for the introduction of cytostatics]. Uchenye zapiski SPbGMU im. Akad. I.P. Pavlova. 2010;17(4):34-7. Russian.

9. Lin'kova NS, Polyakova VO, Kvetnoj IM. Sootnoshenie apoptoza i proliferacii kletok timusa pri ego involyucii [The ratio of apoptosis and proliferation of thymus cells in its involution]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2011;151(4):442-4. Russian.

10. Omel'yanenko NP, Kovalev AV, Smorchkov MM, Mishina ES. Struktura sobstvennogo veshchestva rogovicy glaza cheloveka [The structure of the own substance of the cornea of the human eye]. Morfologiya. 2017;151(3):93. Russian.

11. Struchko GYU, Merkulova LM, Moskvichev EV, Kostrova OYU, Mikhajlova MN, Drandrova EG, Mukhammad Z. Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika opukholej zheludochno-kishechnogo trakta na fone immunnoj nedostatochnosti [Morphological and immunohistochemical characteristics of tumors of the gastrointestinal tract on the background of immune deficiency]. Vestnik CHuvashskogo universiteta. 2011;3:450-6. Russian.

12. YAglova NV, Obernikhin SS. Vliyanie aktivacii

ции иммунной системы материнского организма в ранние сроки беременности на постнатальный морфогенез органов иммунной системы потомства // Проблемы репродукции. 2013. №1. С. 73–77.

immunnoj sistemy materinskogo organizma v rannie sroki beremennosti na postnatal'nyj morfogenez organov immunnoj sistemy potomstva [Influence of activation of the immune system of the mother's body in the early stages of pregnancy on postnatal morphogenesis of the immune system of the offspring]. Problemy reprodukcii. 2013;1:73-7. Russian.

13. Ярилин А.А., Хавинсон В.Х., Полякова В.О., Линькова Н.С., Кветной И.М. Изменения дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов под влиянием синтетических пептидов // Морфология. 2011. Т. 140, №4. С. 23–26.

13. YArilin AA, KHavinson VKH, Polyakova VO, Lin'kova NS, Kvetnoj IM. Izmeneniya differenci-rovki, proliferacii i apoptoza timocitov pod vliyaniem sinteticheskikh peptidov [Changes in differentiation, proliferation and apoptosis of thymocytes under the influence of synthetic peptides]. Morfologiya. 2011;140(4):23-6. Russian.

14. Jacoby R.F., Lior X., Teng B.B., Davidson N.O., Brasitus T.A. Mutations in the K-ras oncogene induced by 1,2-dimethylhydrazine in preneoplastic and neoplastic rat colonic mucosa // J. Clin. Invest. 1991. Vol. 87, N2. P. 624–630.

14. Jacoby RF, Lior X, Teng BB, Davidson NO, Brasitus TA. Mutations in the K-ras oncogene induced by 1,2-dimethylhydrazine in preneoplastic and neoplastic rat colonic mucosa. J. Clin. Invest. 1991;87(2):624-30.

15. Kovanen P.T. Mast cells in atherogenesis: action and reactions // Curr. Atheroscler. Rep. 2009. Vol. 11, №3. P. 214–219.

15. Kovanen PT. Mast cells in atherogenesis: action and reactions. Curr. Atheroscler. Rep. 2009;11(3):214-9.

Библиографическая ссылка:
Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Драндрова Е.Г., Кострова О.Ю., Котелкина А.А. Тучноклеточная популяция тимуса при канцерогенезе потомства самок со вторичным иммунодефицитом // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 199–206.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 207–212
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 207–212

УДК: 611-018+611.24+615.22.225.2

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ОРГАНОГЕНЕЗ ЛЕГКИХ И БЛОКАДА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА

С.В. ХАРЧЕНКО

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, бул. Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

Аннотация. Исследование посвящено изучению особенностей пренатального органогенеза легких крыс, сопровождавшегося введением беременным самкам крыс валсартана, относящегося к блокаторам рецепторов ангиотензина. Актуальность работы связана с ростом заболеваемости женщин детородного возраста, в том числе артериальной гипертензией, требующей медикаментозной терапии. Доказана роль рецепторов ангиотензина в процессах роста и дифференцировки эмбриональных тканей и органов, но остается невыясненными последствия их блокады в течение периода внутриутробной жизни. В работе были изучены легкие эмбрионов и плодов крыс в возрасте от 13 до 21 суток беременности. Беременные самки были разделены на четыре группы. Первая группа контрольная и три группы экспериментальные – животные получавшие терапевтическую, субтоксическую и токсическую дозы валсартана. Согласно результатам исследования влияние валсартана оказывает негативные эффекты на пренатальный органогенез легких крыс, которые впервые обнаруживаются в 17-ти суточном возрасте зародышей и проявляются замедлением процессов ветвления эпителия и удлинением во времени последовательного формирования бронхиального дерева и респираторного отдела легких. Выраженность обнаруженных изменений имеет дозозависимый эффект. Субтоксическая доза наиболее отрицательно влияет на развитие органа, а терапевтическая вызывает наименьшие изменения.

Ключевые слова: органогенез, гистогенез, легкие, блокаторы рецепторов ангиотензина, валсартан.

Проблема гисто- и органогенезов продолжает оставаться актуальной для современной медицины поскольку важна не только в связи с накоплениями знаний с точки зрения фундаментальной науки, но имеет неоценимое значение для практической медицины. Легкие – ключевые органы, определяющие жизнеспособность новорожденного. Их развитие напрямую зависит от состояния здоровья матери. Артериальная гипертензия, не связанная с беременностью или сопровождающая гестозы и преэклампсии в мире составляют 10% беременных [9], а в Российской Федерации 5-30% [1,2,4] и вынуждают к применению во время беременности гипотензивных лекарственных средств, относительно новыми и эффективными из которых являются блокаторы рецепторов ангиотензина. Блокируя рецепторы ангиотензина 1-го типа данные препараты снижают артериальное давление и одновременно стимулируют рецепторы ангиотензина 2-го типа (АТ-2), которые определяются в тканях плода и оказывают непосредственное влияние на процессы гисто- и органогенезов [14]. Имеющиеся научные данные о пренатальном развитии легких под влиянием лекарственных средств данной группы освещают лишь отдельные стороны интересующей нас проблемы. В мировой литературе представлены лишь результаты морфогенезов легких в случаях внутриутробного воздействия блокаторов рецепторов ангиотензина, но.и они достаточно противоречивы [6,8,10,15], а информация об органогенезе легких в динамике в данной ситуации очень ограничена.

Цель исследования – изучить морфологические особенности пренатального органогенеза легких крыс в норме и в условиях внутриутробного влияния блокатора рецепторов ангиотензина валсартана.

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы легкие эмбрионов и плодов 83 белых беспородных крыс в возрасте от 13 до 21 суток беременности. Животных с датированными сроками беременности получали при помощи метода ежедневного изучения вагинальных мазков. Беременные самки были разделены на четыре группы. Первая группа контрольная – интактные животные и три группы экспериментальные – животные получавшие терапевтическую, субтоксическую и токсическую дозы валсартана. Материал фик-

сировали 10% формалином, изготавливали срезы и окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам исследования, начальные этапы пренатального развития легких зародышей крыс контрольной и всех экспериментальных групп не имеют отличий. Закладки легких у зародышей крыс 13-суточного возраста всех изучаемых групп, представляют собой две эпителиальные трубочки, которые заключены в мешки состоящие из мезенхимы, и дают начало главным бронхам. Эпителиальные трубочки слепо заканчиваются в окружающей мезенхиме и имеют хорошо выраженный просвет. Их стенки выстланы низким призматическим эпителием, уже имеющим признаки многорядности. Мезенхима во всех областях закладок рыхлая и однородная. Ядра, звездчатой формы мезенхимоцитов, округлые и занимают практически весь объем клетки.

К 15 суткам эмбриогенеза легкие зародышей крыс всех изучаемых групп значительно увеличиваются в размерах и представляют собой железистоподобные структуры, что является результатом активно реализующихся процессов ветвления эпителиальных трубочек в окружающей их мезенхиме. В закладках определяются бронхи трех порядков ветвления. Бронхи 1-го и 2-го порядков имеют просвет. Эпителий бронхов 1-го порядка однослойный призматический. Ядра эпителиоцитов лежат на разных уровнях в 4-5 рядов. Бронхи 2-го порядка выстланы эпителием низкой призматической формы с только появляющимися признаками многорядного эпителия, что отражает последовательность появления и дифференцировки бронхов различных порядков ветвления. Мезенхима становится неоднородной. Так, в местах прилегающих непосредственно к развивающимся бронхам, мезенхима уплотнена. Ее клетки имеют вытянутую форму и образуют непрерывный слой вокруг бронхиальных трубочек. Эти процессы свидетельствуют о начале формирования соединительнотканных и гладкомышечных элементов стенок бронхов. Мезенхима, которая не контактирует с закладками бронхов, остается рыхлой, образованной клетками звездчатой формы. Бронхи 3-го порядка на этой стадии еще не имеют просвета. В этом возрасте в закладках легких обнаруживаются очаги кроветворения. Кровеносные сосуды выглядят как каналы, выстланные однослойным плоским эпителием, не связанные с формирующимся бронхиальным деревом.

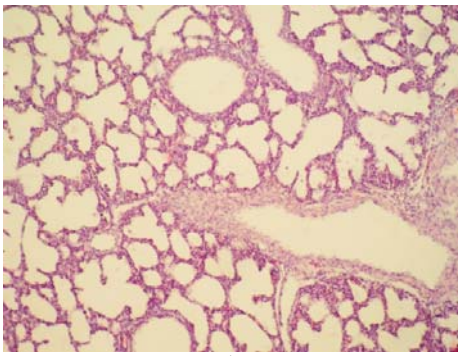
На 17 сутки пренатального развития в закладках легких зародышей крыс контрольной группы становится заметным прогрессивное уменьшение количества мезенхимы за счет заполнения ее ветвями бронхиального дерева. Имеются уже бронхи 6-ти порядков с выраженными просветами. Отчетливо видно уменьшение диаметра бронхов и высоты однослойного многорядного эпителия при уменьшении калибра бронха. На этом этапе развития в закладках легких зародышей крыс, которые развивались под воздействием вводимой беременным самкам терапевтической дозы валсартана, определяется увеличение диаметра бронхов первых четырех генераций. Бронхи 5-го порядка ветвления еще не имеют просвета, а закладки бронхов 6-го порядка не обнаруживаются вообще. В группе животных, которым вводилась субтоксическая доза валсартана, закладки легких этого же возраста наблюдается уменьшение просвета бронхов первых трех порядков. Выстилающий их эпителий низкий призматический. Периэпителиальная мезенхима уплотнена лишь в некоторых участках. Просвет бронхов 4-го порядка к этому времени еще не сформировался. Эти бронхи выглядят как скопление эпителиоцитов. Закладки бронхов 5-го и 6-го порядков не выявляются. Органогенез легких, сопровождавшийся влиянием токсической дозы валсартана, приводит к появлению органов, степень дифференцировки которых практически соответствует таковому в легких развивавшихся в присутствии терапевтической дозы этого препарата. Однако мы обнаружили, что мезенхима, непосредственно окружающая бронхи заметно уплотнена, а остальная мезенхима не упорядочена, чего в закладках легких ранее описанных групп не встречалось.

Обнаруженные изменения могут быть связаны со стимуляцией АТ-2 рецепторов, подавляющая пролиферацию и апоптоз в развивающемся легком [8,14]. Эти факторы являются ключевыми для образования бронхов и просветов в них, а в дальнейшем для появления ацинусов. С другой стороны в литературе широко известны случаи повреждения почек плода действием блокаторов рецепторов ангиотензина [5,7,13], что ведет к развитию олигогидрамниона [3,11]. Также доказано, что во время развития легких основной физической силой, испытываемой легкими, является растяжение, вызванное жидкостью, заполняющей легкие.

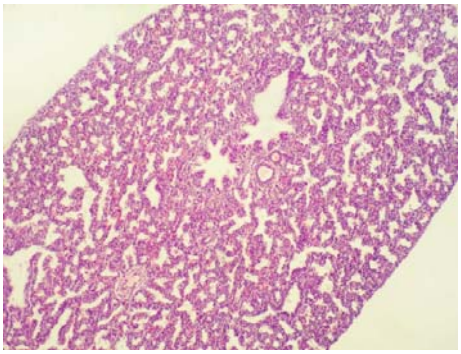
Олигогидрамнион уменьшает размер внутригрудной полости, нарушая нормальный рост самого плода и приводит к легочной гипоплазии. Изменения в почках плода при этом могут быть как необратимыми, так и обратимыми. Эти факты также нельзя не учитывать.

По достижению 19-ти суточного возраста в легких плодов крыс контрольной группы появляются все отделы бронхиального дерева. В результате дихотомического ветвления терминальных бронхиол появляются респираторные бронхиолы, свидетельствующие о начале формирования респираторного отдела. В них быстро в течение этих же суток появляется просвет. Респираторные бронхиолы расположены близко друг к другу и разделены дифференцирующимся интерстицием с кровеносными капиллярами. Легкие, развивавшиеся под влиянием терапевтической дозы валсартана в этот же период органогенеза характеризуются присутствием бронхов всех порядков ветвления присущих данному возрасту. Их морфология ничем не отличается от нормы. Время появления респираторных бронхиол соответствует контролю, однако диаметр их меньше и прослойки интерстиция шире, чем таковые в норме. Процессы органогенеза легких в условиях влияния субтоксической дозы валсартана в это время также имеют свои особенности. Легкие содержат бронхи, соответствующие по количеству порядков ветвления и степени дифференцировки, бронхам легких контроля. Однако, респираторные бронхиолы хоть и появились соответственно возрасту, но в меньшем количестве и с меньшей шириной просвета. Между ними располагается больший, чем в норме объем интерстиция. Влияние валсартана в токсической дозе выражается в своевременном появлении респираторных бронхиол. Их ширина аналогична таковой в контроле, однако они не так многочисленны как это должно быть на данном этапе, потому между ними расположены достаточно широкие поля дифференцирующегося интерстиция. Уровень развития внутрилегочных воздухоносных путей и строение их стенок достигает контрольных характеристик. Особенности морфологии изучаемого органа на этой стадии могут объясняться уменьшением количества АТ-2 рецепторов в воздухоносных путях, что характерно для поздних сроков гестации и в продолжающемся подавлении апоптоза в респираторном отделе, являющимся необходимым условием для истончения соединительной ткани, из-за чего процент стромы значительно уменьшается при завершении созревания легких [12].

К концу внутриутробного развития (21 сутки) в легких плодов крыс контроля продолжает активно формироваться респираторный отдел. Респираторные бронхиолы выстланы однослойным кубическим эпителием. В результате продолжающегося морфогенеза ветвления появляются альвеолярные ходы, а на их концах мешотчатые расширения (рис. А). Просветы этих компонентов прогрессивно увеличиваются в течение суток. За счет этого площадь респираторного отдела начинает заметно преобладать над площадью воздухоносных путей. Тонкие прослойки интерстициальной ткани разделяют мешочки и содержат капилляры, которые плотно прилегают к их стенкам.



А



Б

Рис. Легкое плода в возрасте 21 суток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: об.10, ок.10. А – контрольная группа. Б – экспериментальная группа, самкам которых вводилась субтоксическая доза валсартана

Если плод этого возраста развивался в условиях действия терапевтической дозы валсартана, то в легких определяется уровень развития и дифференцировки бронхиального дерева, присущий нормальному морфогенезу легких. Но обращает на себя внимание узкий просвет альвеолярных ходов и мешочков. Эти

компоненты респираторного отдела разделяются более толстыми, чем в норме, прослойками интерстиция. Капилляры не плотно прилежат к эпителию, что очевидно, будет влиять на интенсивность газообмена после рождения. Морфология легких под действием субтоксической дозы характеризуется соответствующим норме уровню развития бронхиального дерева. Альвеолярные ходы и мешочки не так многочисленны как в контроле и отличаются от таковых в контроле меньшими размерами (рис. Б).

У 21 суточных плодов, которые развивались в условиях введения токсической дозы валсартана, в легких появляются альвеолярные ходы и мешочки, размер которых отличается значительно меньшими размерами, что не характерно для органогенеза легких плодов контрольной группы. Но по их численности видимые различия не определяются. Прослойки интерстиция заметно истончились в сравнении с ранее описанным возрастом, но все-таки превосходят их толщину в контроле. Капилляры лежат на некоторой дистанции от эпителия альвеолярных ходов и мешочков.

Выводы:

1. Влияние валсартана оказывает негативное влияние на пренатальный органогенез легких крыс. Изменения пренатального развития легких впервые обнаруживаются в 17-ти суточном возрасте зародышей.

2. Выраженность обнаруженных изменений имеет дозозависимый эффект. Субтоксическая доза наиболее отрицательно влияет на развитие органа, терапевтическая вызывает наименьшие изменения.

3. Влияние валсартана замедляет процессы ветвление эпителия и удлиняет во времени последовательное формирование бронхиального дерева и респираторного отдела легких. В результате непосредственно перед рождением снижается объем респираторного отдела.

4. Поскольку в цели работы не было включено изучение морфологии легких в раннем постнатальном периоде, поэтому трудно оценить насколько критичны для жизнеспособности новорожденных являются выявленные изменения.

LUNGS PRENATAL ORGANOGENESIS AND ANGIOTENZIN RECEPTORS BLOCKADE

S.V. KHARCHENKO

V.I. Vernadsky Crimean Federal University of the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, Lenina bul., 5/7, Simferopol, 295051, Russia

Abstract. This study investigates the characteristics of prenatal rat's lung organogenesis, which is accompanied by administration of valsartan as angiotensin-receptor blockers to pregnant rats. An urgency of the investigation is associated with an increase in the incidence of childbearing age women, including arterial hypertension, which requires medical therapy. The role of angiotensin receptors in the processes of embryonic tissues and organs growth and differentiation has been proved, but the consequences of their blockade during the period of intrauterine life remain unclear. The lungs of embryos and fetuses of rats aged 13 to 21 days of pregnancy were studied. Pregnant females were divided into four groups. The first group is control and three experimental groups - animals receiving therapeutic, subtoxic and toxic doses of valsartan. According to the study results, valsartan has negative effects on the prenatal organogenesis of rat lungs, which first detected in the 17-day-old embryos and appears deceleration time epithelial branching processes and the extension of the bronchial tree and the respiratory portion successive formation. The severity of the detected changes has a dose-dependent effect. Subtoxic dose most negatively affects the development of the lungs, the therapeutic causes the smallest changes.

Key words: organogenesis, histogenesis, lungs, angiotensin receptor blockers, valsartan.

Литература

1. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году. Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. 72 с.

References

1. Materinskaya smertnost v Rossiiskoi Federacii v 2014 godu. Metodicheskoe pismo MZ RF ot 09.10.2015. [Maternal mortality in the Russian Federation in 2014. Methodical letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of 09.10.2015.]. Russian

2. Паньшина М.В., Волков В.Г., Хадарцева К.А. Опыт профилактики гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №4. С. 141–142.

3. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Шмакова М.А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки развития РДС у недоношенных новорожденных // Общая реаниматология. 2010. № 6. С. 53–58.

4. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Абрамова О.Н., Морозова В.И., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Особенности формирования механизмов адаптации у женщин с поздним гестозом // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. Т. 7, № 3. С. 20–25.

5. Berkane N., Carlier P., Verstraete L., Mathieu E., Heim N., Uzan S. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects // Birth Defects Research. 2004. Vol. 70, №8. P. 547–549.

6. Bos-Thompson M.A., Hillaire-Buys D., Muller F., Dechaud H., Mazurier E. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth // Annals of Pharmacotherapy. 2005. Vol. 39, №1. 157–161.

7. Celentano C., Prefumo F., di Vera E., Iannicco A., Gallo D.P., Liberati M. Reversible acute fetal renal failure due to maternal exposure to angiotensin receptor blocker // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23, №2. P. 333–334.

8. Gandhi C., Uhal B.D. Roles of the Angiotensin System in Neonatal Lung Injury and Disease // JSM Atheroscler. 2016. Vol. 3, №1. P. 1014–1020.

9. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia // Semin Perinatol. 2012. Vol. 36, №1. P. 56–59.

10. Hünseler C., Paneitz A., Friedrich D., Lindner U., Oberthuer A. Angiotensin II Receptor Blocker Induced Fetopathy: 7 Cases // Klin. Padiatr. 2011. Vol. 223, №1. P. 10–14.

11. Kato K., Okuda M., Ishikawa H., Takahashi T., Hirahara H. Oligohydramnios and pulmonary hypoplasia: A case in which involvement of an angiotensin II receptor antagonist was suspected // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008. Vol. 4, №2. P. 242–246.

2. Pan'shina MV, Volkov VG, Hadarceva KA. Opyt profilaktiki gestoza [Practices in prevention of preeclampsia]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2010;4:141-2. Russian.

3. Perepelica SA, Golubev AM, Moroz VV, Shmakova MA. Prenatalnii morfogenez legkih i predposilki razvitiya RDS u nedonoshennih novorojdennih [Prenatal lung morphogenesis and the prerequisites of RDS development in premature newborns]. Obschaya reanimatologiya. 2010;6:53-8. Russian.

4. KHadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, Abramova ON, Morozova VI, KHadarceva KA, Gordeeva AYU. Osobennosti formirovaniya mekhanizmov adaptacii u zhenshchin s pozdnim gestozom [Features of formation of adaptation mechanisms in women with late gestosis]. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukciya. 2013;7(3):20-5. Russian.

5. Berkane N, Carlier P, Verstraete L, Mathieu E, Heim N, Uzan S. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2004;70(8).547-9.

6. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. Annals of Pharmacotherapy. 2005;39(2):389.

7. Celentano C, Prefumo F, di Vera E, Iannicco A, Gallo DP, Liberati M. Reversible acute fetal renal failure due to maternal exposure to angiotensin receptor blocker. Pediatr. Nephrol. 2008;23(2):333-4.

8. Gandhi C, Uhal BD. Roles of the Angiotensin System in Neonatal Lung Injury and Disease. JSM Atheroscler. 2016;1(3):1014.

9. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. Semin Perinatol. 2012;36(1):56-9.

10. Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, Lindner U, Oberthuer A. Angiotensin II Receptor Blocker Induced Fetopathy: 7 Cases. Klin. Padiatr. 2011;223(1):10-4.

11. Kato K, Okuda M, Ishikawa H, Takahashi T, Hirahara H. Oligohydramnios and pulmonary hypoplasia: A case in which involvement of an angiotensin II receptor antagonist was suspected. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008; 34(2):242-6.

12. Kling D.E., Lorenzo H.K., Trbovich A.M. Pre- and postnatal lung development, maturation and plasticity. MEK-1/2 inhibition reduces branching morphogenesis and causes mesenchymal cell apoptosis in fetal rat lungs // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002. Vol.282, № 3 . P. 370–378.

13. Saar T., Levitt L., Amsalem H. Reversible Fetal Renal Impairment following Angiotensin Receptor Blocking Treatment during Third Trimester of Pregnancy: Case Report and Review of the Literature // Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2016. Article ID 2382031. 3.

14. Vinturache A., Smith F.G. Angiotensin type 1 and type 2 receptors during ontogeny. Cardiovascular and renal effects // Vascular Pharmacology. 2014. Vol. 63, № 3. P. 145–154.

15. Walfisch A., Al-maawali A., Moretti M.E., Nickel C., Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011. Vol. 31, №6. P. 465–472.

12. Kling DE, Lorenzo HK, Trbovich AM. Pre- and postnatal lung development, maturation and plasticity. MEK-1/2 inhibition reduces branching morphogenesis and causes mesenchymal cell apoptosis in fetal rat lungs. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002;282(3):370-8.

13. Saar T, Levitt L, Amsalem H. Reversible Fetal Renal Impairment following Angiotensin Receptor Blocking Treatment during Third Trimester of Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Obstetrics and Gynecology. 2016. Article ID 2382031. 3.

14. Vinturache A, Smith FG. Angiotensin type 1 and type 2 receptors during ontogeny. Cardiovascular and renal effects. Vascular Pharmacology. 2014;63(3):145-54.

15. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011;31(6):465-72.

Библиографическая ссылка:
Харченко С.В. Пренатальный органогенез легких и блокада рецепторов ангиотензин // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 207–212.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 213–216
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 213–216

УДК: 611.83; 616-002-008.953-091

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОГО НЕРВА ПРИ МЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДИКЛОФЕНАКА

У.Е. ГОЛОВАЧЕВА, А.В. КОЖЕВИНА, И.Е. БАРАБАНОВ, А.В. ТКАЧЕНКО, А.В. ХВАСТОВА

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия

Аннотация. Целью работы являлось изучение восстановления нервных волокон после повреждения в условиях наложения шва нерва с использованием шовного материала с адгезией диклофенака. Работа выполнена на 8 половозрелых крысах линии Вистар: контрольная группа (шов пропиленовой нитью 8/0) и экспериментальная группа (шов нитью с адгезией диклофенака). Крысам выполнялся микрохирургический шов седалищного нерва. Фрагмент нерва в области шва исследовался на 14 и 28 сутки после операции на серийных срезах. Активность холинэстеразы оценивали на замороженных срезах по Карновскому-Рутс в модификации. холинэстеразо-позитивные волокна считались прорастающими. Для оценки выраженности зон инфильтрации и пролиферации в области шва производилась окраска парафиновых срезов гематоксилин-эозином. В результате исследования установлено, что в зоне шва нитью с адгезией диклофенака выраженность воспалительной реакции достоверно меньше. Снижение выраженности воспалительной реакции приводит к уменьшению размеров формирующегося рубца, что дает возможность для прорастания большего количества нервных волокон из проксимального участка нерва в дистальный. Отсутствие достоверных различий в показателях скорости прорастания регенерирующих холинэстеразо-позитивных нервных волокон доказывает отсутствие токсического влияния адгезии диклофенака на шовный материал.

Ключевые слова: шов нерва, холинэстераза, диклофенак, воспаление.

Актуальность. Известно, что причиной невозможности прорастания нервных волокон после оперативного вмешательства на нерве является воспаление, как ответная реакция на шовный материал. Основной проблемой при восстановлении нерва после травмы является то, что при повреждениях иммунная система запускает каскад патофизиологических процессов, приводящих к формированию рубцовой ткани раньше, чем происходит прорастание нервных волокон. Рубец – результат пролиферации гистиоцитов в последней фазе воспаления (пролиферации). Любой способ, позволяющий уменьшить воспалительную реакцию, улучшит результаты операций [7]. Диклофенак натрия – препарат группы «нестероидные противовоспалительные средства». Это вещество является ингибитором *циклооксигеназы* (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественников простагландинов, которые играют важную роль в патогенезе воспаления.

Цель исследования – изучение восстановления нервных волокон после повреждения в условиях наложения шва нерва с использованием шовного материала с адгезией диклофенака натрия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 8 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой 280-350 гг. Животных разделяли на две группы по 4 крысы в каждой. Крысам после пересечения седалищного нерва на бедре проводили операцию «Микрохирургический шов нерва» обычным шовным материалом (полипропилен 8/0) (контрольная группа) и модифицированным шовным материалом (экспериментальная группа). Модифицированные нити создавались методом поверхностной активации полипропилена (метод «прививки») [3] с адгезией на них молекул диклофенака [2]. Забор объектов исследования (фрагментов нерва с областью шва) осуществляли через 14 и 28 суток после операции. Сроки забора объектов выбирали, исходя из данных о процессе воспаления (с 14 по 21 день – фаза инфильтрации; с 21 по 42 день – фаза пролиферации). На парафиновых срезах толщиной 7 мкм, окрашенных гематоксилин-эозином, оценивали площадь зон, инфильтрированных лейкоцитами, а также зон формирующейся рубцовой ткани [8] вокруг шовного материала с помощью программы *ImageJ*.

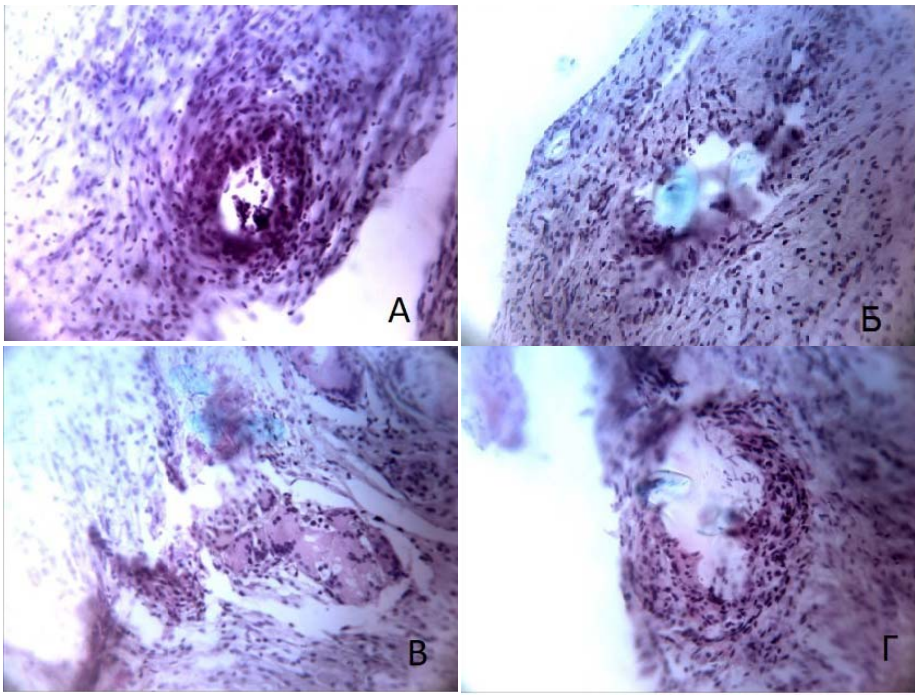


Рис.1. Зона шва нерва. Окраска гематоксилин-эозином. Шовный материал 8/0. Об.40. Зона вокруг шовного материала, инфильтрированная лимфоцитами, 14 суток после операции. А – Контрольная группа. Б – Экспериментальная группа. Зона вокруг шовного материала, рубцовая ткань, 28 суток после операции. В – Контрольная группа. Г – Экспериментальная группа

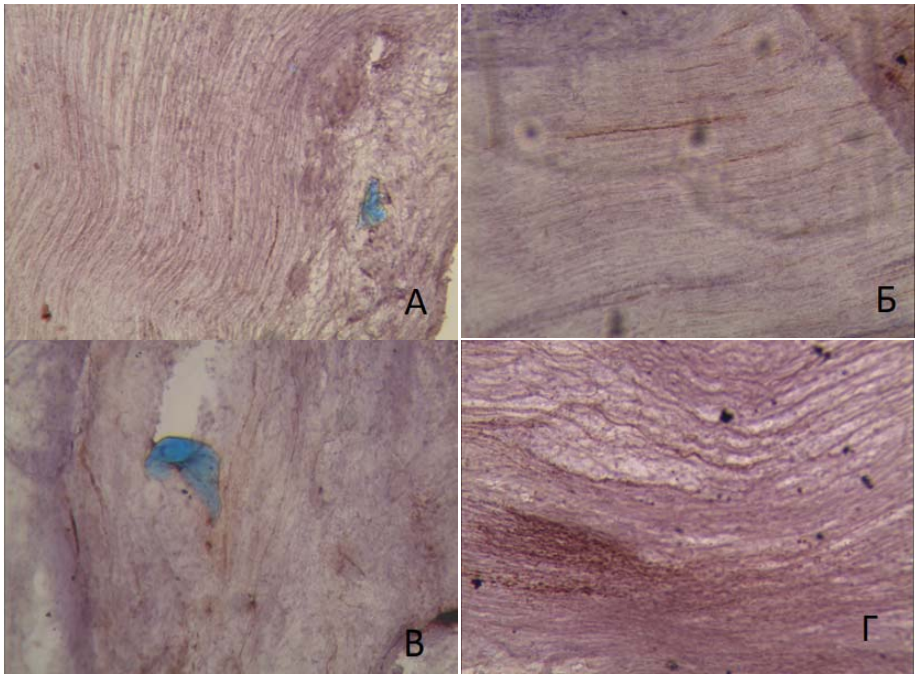


Рис. 2. Зона шва нерва. Метод Карновского-Рутс в модификации. Шовный материал 8/0. Об.10. ХЭ-позитивные волокна (окрашены в коричневый цвет) в дистальной части нерва, ниже шва. А – Контрольная группа, 14 сутки после операции. Б – Экспериментальная группа, 14 суток после операции. В – Контрольная группа, 28 суток после операции. Г – Экспериментальная группа, 28 суток после операции

Для выявления прорастающих нервных волокон использовали гистохимический метод Карновского-Рутс (*Karnovsky M.J., Roots L.*) [1] в модификации [6], адаптированный для нерва крысы. Фермент *холинэстераза* (ХЭ) образуется в соме нейрона и транспортируется по аксону к пресинаптическим нервным окончаниям или к нейромышечным синапсам [4,5]. Позитивная реакция на ХЭ является признаком сохранения синтетических и транспортных процессов в соме нейрона и его отростках. Негативная реакция на ХЭ свидетельствует о том, что нерв либо погиб, либо прорастающие волокна ещё не достигли исследуемой зоны. Предлагаемый способ осуществлялся следующим образом: изготавливались замороженные срезы толщиной 40 мкм. Полученные срезы помещались на стекла, промывались в двух порциях малеатного буфера, инкубировались в среде следующего состава: ацетилхолин иодид 10 мг; 0,1*M* *Na*-малеатный буфер 2 мл; 0,1*M* цитрат натрия 4 мл; 0,03*M* сульфат меди 4 мл; 0,005*M* феррицианид калия 4 мл, при температуре от 50 до 55°*C*, *pH* 7,4-7,6. Время инкубации 30-60 минут. После инкубации срезы промывались дистиллированной водой, проводилась микроскопия для оценки активности ХЭ. С помощью программы *ImageJ* замеряли количество позитивных волокон и максимальное расстояние от зоны шва, где есть активность ХЭ, на всех серийных срезах нерва. По-

лученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Показано, что на 14 сутки после наложения шва отмечаются достоверные различия между значениями контрольной и экспериментальной групп по размерам зон-инфильтратов (рис. 1): площадь инфильтрата в группе с модифицированным шовным материалом меньше на 79%. К 28 суткам размеры формирующейся рубцовой ткани также меньше в экспериментальной группе с диклофенаком на 64%.

Достоверные различия между показателями групп отмечаются так же и по количеству прорастающих волокон (рис. 2): на 14 сутки количество ХЭ-позитивных волокон при наложении шва модифицированным шовным материалом на 72% превышает показатель группы со швом без обработки шовного материала. В сроке 28 суток также отмечалось преобладание количества прорастающих волокон в дистальном отрезке нерва в экспериментальной группе на 43%. Длина зоны прорастания нервных волокон в дистальный отрезок нерва (ниже шва) в первой и второй группах достоверно не различались (p>0,05).

На всех сроках исследования наблюдалась четкая обратнопропорциональная взаимосвязь между площадью зоны инфильтрации и зоны пролиферации с количеством прорастающих волокон (коэффициент Пирсона равен 1).

Выводы. В результате исследования установлено, что в зоне шва нитью с адгезией диклофенака выраженность воспалительной реакции достоверно меньше. Снижение выраженности воспалительной реакции приводит к уменьшению размеров формирующегося рубца, что дает возможность для прорастания большего количества нервных волокон из проксимального участка нерва в дистальный.

Отсутствие достоверных различий в показателях скорости прорастания регенерирующих нервных волокон доказывает отсутствие токсического влияния адгезии диклофенака на шовный материал.

Таким образом, можно считать, что применение модифицированного материала оказывает положительное влияние на полноту восстановления периферического нерва после наложения шва.

REGENERATION FEATURES OF DAMAGED NERVE BY THE DICLOFENAC (DICLOPHENACUM) LOCAL EFFECTS

U.E. GOLOVACHEVA, A.V. KOZHEVINA, I.E. BARABANOV, A.V. TKACHENKO, A.V. KHVASTOVA

The Yaroslavl State Medical University, Revolutionary str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract. The research work was to study the nerve fibers restoration after damage in the nerve suture conditions using suture with the Diclofenac adhesion. The study was performed on 8 mature Wistar rats: control group (8/0 propylene thread suture) and experimental group (suture with Diclofenac adhesion). The microsurgical suture was performed on the rat sciatic nerve. The nerve fragment was studied in the suture area on 14 and 28 day after the operation on serial sections. Cholinesterase (ChE) activity was evaluated on frozen sections by Karnovsky-Rootz in modification. ChE-positive fibers were considered to be germinating. Paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin to assess the severity of infiltration and proliferation zones in the suture area. It was found that the inflammatory reaction intensity was significantly less in the suture area with Diclofenac adhesion. The decrease in the inflammatory reaction severity leads to the decrease in the scar size, which makes it possible for more nerve fibers to germinate from the proximal to the distal nerve part. The absence of significant differences in the regenerating ChE-positive nerve fibers germination rates proves the toxic effects absence of Diclofenac adhesion on the suture material.

Key words: nerve suture, choline esterase, Diclofenac, inflammation.

Литература

1. Вершинина И.А., Горнухина О.В., Голубчиков О.А. Целлюлозные материалы с поверхностными антимикробными свойствами // Изв. Вузов секция «Химия и химическая технология». 2014. Т. 57, №10. С. 74–76.

2. Горнухина О.В., Вершинина И.А., Голубчиков О.А. Применение тетра-трет-

References

1. Vershinina IA, Gornuhina OV, Golubchikov OA. Cellyuloznye materialy s poverhnostnymi antimikrobnymi svojstvami [Cellulose materials with surface antimicrobial properties]. Izv. Vuzov sekciya «Himiya i himicheskaya tekhnologiya». 2014;57(10):74-6. Russian.

2. Gornuhina OV, Vershinina IA, Golubchikov OA. Primenenie tetra-tret-butilftalocianina i ego medno-

бутилфталоцианина и его медного комплекса для модификации поверхности нетканых полимерных материалов // Российский химический журнал. 2016. Т. LX, № 2. С. 48–54.

go kompleksa dlya modifikacii poverhnosti netkanyh polimernyh materialov [Application of Tetra-tert-butyl phthalocyanine and its copper complex for modification of the surface of nonwoven polymeric materials]. Rossijskij himicheskij zhurnal. 2016;LX(2):48-54. Russian.

3. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты, пер. с англ., Т. I. М., 1982. С. 363–364.

3. Dikson M, Uehbb EH. Fermenty. Per. s angl., T. I [Enzymes. English translation, Volume I]. Moscow; 1982. Russian.

4. Николаев Г.М. Изменение активности ацетилхолинэстеразы в моторных окончаниях поперечнополосатой мускулатуры при гипоксической гипоксии // Архив патологии. 1970. №3. С. 61–65.

4. Nikolaev GM. Izmenenie aktivnosti acetilholinehsterazy v motornyh okonchaniyah poperechnopolosatoj muskulatury pri gipoksicheskoj gipoksii [The change in the activity of acetylcholinesterase in the motor endings in striated muscle during hypoxic hypoxia]. Arhiv patologii. 1970;3:61-5. Russian.

5. Румянцева Т.А., Румянцева В.В., Новиков М.Л., Карапетян А.С. Способ интраоперационной оценки состояния периферических нервов. Патент на изобретение RU 2555750.

5. Rumyanceva TA, Rumyanceva VV, Novikov ML, Karapetyan AS. Sposob intraoperacionnoj ocenki sostoyaniya perifericheskih nervov [Method of intraoperative assessment of peripheral nerves]. Russian Federation patent RU 2555750. Russian.

6. Староверов И.Н., Ильин М.В., Русаков А.И., Зотов А.С., Орлов В.Ю. Хирургический материал терапевтического действия. Патент на изобретение RU 2549456.

6. Staroverov IN, Il'in MV, Rusakov AI, Zotov AS, Orlov VYU. Hirurgicheskij material terapevticheskogo dejstviya [Surgical material of therapeutic action]. Russian Federation patent RU 2549456. Russian.

7. Цыганова У.Е., Лебедев П.В., Румянцева Т.А. Оценка эффективности модифицированных шовных материалов для микрохирургического шва нерва. В сб.: Современные проблемы нейробиологии. Структура и функции нервной системы в норме и патологии. Материалы II Всероссийской научной конференции с международным участием. Ярославль, 2016. С. 64.

7. Cyganova UE, Lebedev PV, Rumyanceva TA. Ocenka ehffektivnosti modificirovannyh shovnyh materialov dlya mikrohirurgicheskogo shva nerva. V sb.: Sovremennye problemy nejrobiologii. Struktura i funkcii nervnoj sistemy v norme i patologii. Materialy II Vserossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Evaluation of the effectiveness of modified suture materials for microsurgical nerve suture. In the collection: Modern problems neurobiol strategy. Structure and functions of the nervous system in norm and pathology. Proceedings of the II all-Russian scientific conference with international participation]. YAroslavl'; 2016. Russian.

8. Karnovsky M.C., Rootz Z.A. Direct-Coloring thiocholine method forcholinesterase // J. HistochemCytochem. 1964. N12. P. 219–221.

8. Karnovsky MC, Rootz ZA. Direct-Coloring thiocholine method forcholinesterase. J. HistochemCytochem. 1964;12:219-21.

Библиографическая ссылка:
Головачева У.Е., Кожевина А.В., Барабанов И.Е., Ткаченко А.В., Хвастова А.В. Особенности регенерации поврежденного нерва при местном воздействии диклофенака // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 213–216.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 217–221

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 217–221

УДК: 6.11.71:615.032:546.26-162 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16183

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА ГИДРОЗОЛЕЙ НАНОАЛМАЗОВ

Т.Н. ЧЕКИШЕВА, Е.А. ХАПИЛИНА, Е.Л. ЖУКОВ, Н.Н. МЕДВЕДЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия, e-mail: maksi726@mail.ru

Аннотация. Изучено строение диафизов бедренной кости экспериментальных животных после приема гидрозолей наноалмазов. Объектами нашего исследования были лабораторные мыши. Методы исследования: изготовление гистологических препаратов, их окраска по методу Ван Гизон, морфометрия, статистическая обработка с использованием непараметрического статистического критерия – *U*-критерий Манна-Уитни. При морфометрии препаратов оценивались следующие структуры: площадь остеонного слоя, площадь, диаметр, количество остеонов, гаверсовых каналов, толщина стенки остеонов. Представленные результаты свидетельствуют о повышении процесса остеообразования у родителей и первого поколения потомства в ответ на введение в организм гидрозолей наноалмазов. Показатели площади, диаметра остеонов и гаверсовых каналов достигают максимальных значений у представителей первого поколения потомства, снижаясь до уровня значений контрольной группы у представителей второго поколения потомства. Количество остеонов максимально у представителей родительского поколения мышей, у первого поколения потомства уменьшается количество остеонов, но площадь их увеличивается, что говорит о большей прочности костей в биохимическом отношении. У второго поколения потомства все показатели приближаются к значениям контрольной группы, что свидетельствует об адаптации организма к введению наноалмазов.

Ключевые слова: наноалмазы, мыши, трубчатые кости, диафизы, костная ткань, остеоны.

Введение. Современные тенденции научно-технического прогресса направляют ученых на путь создания, изучения и использования совершенно новых материалов и их свойств. Одной из областей такого поиска являются нанотехнологии. Наноалмазные частички обладают как свойствами алмаза – прочность, стабильность, – так и приобретают ряд интересных свойств, а именно: их поверхность, благодаря наличию поверхностных групп, можно модифицировать, то есть «пришивать» к их поверхности различные молекулы, например, лекарственные. Это связано с нахождением большинства атомов на межфазной, внешней поверхности частиц, что в свою очередь обуславливает новые для медиков и биологов квантово-механические закономерности их действия. Иные электромагнитные, спектральные, физико-химические, биологические механизмы проявляются в уникальности мембранопроницаемости, антимикробного действия, влияния на регуляторный аппарат живых клеток, в том числе генный, в наличии особой механической прочности наноструктур и т.д. Разработка и усовершенствование методов доставки позволит уменьшить концентрацию вводимого вещества, увеличить продолжительность времени нахождения лекарства в наивысшей концентрации, стабилизировать некоторые лекарственные молекулы, а также добиться того, что лекарство будет работать только в определенном органе [2].

Цель исследования – выявить закономерности изменчивости формирования и строения костной ткани экспериментальных животных при пероральном введении гидрозолей наноалмазов.

Материалы и методы исследования. Объектами нашего исследования были лабораторные мыши, массой 30-42 г, самцы и самки, в количестве 220 особей. Исходными наноалмазами были наночастицы, полученные в НПО «Алтай» (г. Бийск), которые модифицировали по запатентованной методике сотрудниками Института биофизики СО РАН (г. Красноярск) д.б.н. В.С. Бондарем и А.П. Пузырем. Для проведения эксперимента золи наноалмазов необходимой концентрации готовили добавлением дистиллированной воды или раствора глюкозы к навеске сухого порошка наночастиц [2]. Сам-

цы и самки случайным образом были разделены на контрольную и экспериментальную группы. Животным экспериментальной группы вода была заменена на 0,05% гидрозоль наноалмазов. Первые 30 суток самцы и самки содержались раздельно – родительское поколение (*F*0). В экспериментальной и контрольной группах у животных еженедельно учитывали массу их тела, ежедневно учитывали объем потребляемой ими жидкости. Через 30 суток после начала эксперимента к самцам подсаживали самок для получения потомства – к 1 самцу подсаживали по 2 самки. У первого родившегося поколения (*F*1) контролировали сроки появления признаков созревания и выживаемость на 30-е сутки. На 25-е сутки, по достижению экспериментальными животными полной способности к самостоятельной жизни, поколение F1 отсаживали от матерей, одновременно разделяя самцов и самок. По достижении половозрелости, на 65-67-е сутки после рождения, к самцам поколения *F*1 подсаживали самок поколения *F*1 для получения потомства (поколения *F*2). У второго родившегося поколения (*F*2) контролировали сроки появления признаков созревания и выживаемость на 30-е сутки. При этом на протяжении всего эксперимента в качестве питья животные всех поколений контрольной группы получали только дистиллированную воду, а животные всех поколений экспериментальной группы – только 0,05% гидрозоль наноалмазов. Для проведения гистологического исследования экспериментальных животных выводили из эксперимента допустимыми методами эвтаназии [2,5].

Органы (бедренные кости), предназначенные для гистологического и морфометрического анализа, предварительно фиксировали в 10% забуференном формалине. Затем проводили повторную вырезку фиксированного материала на станции вырезки гистологического материала, формируя стандартные кусочки размерами не более 2,0×2,0×0,4 см и укладывали их в маркированные гистологические кассеты для дальнейшего гистологического процессинга. Вырезанные кусочки подвергали окончательной фиксации в 10% забуференном формалине не менее 24 часов. Костные фрагменты декальцинировали в «Трилон Б». После фиксации (и декальцинации) гистологические кассеты с костными образцами помещали в автоматизированный гистологический процессор *Leica TP* 1020, в котором ткани обезвоживались в абсолютизированном изопропиловом спирте, помещались в промежуточную среду *О-ксилол чистый для анализа* (О-ксилол ч.д.а) и пропитывались парафиновой средой «*Histomix*». После уплотнения, образцы заливали в блоки парафиновой средой «*Histomix*» на станции для заливки блоков в парафин *Leica EG* 1150*H* с охлаждающим модулем *Leica EG* 1150*C*. Из полученных парафиновых блоков изготавливали парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм на роторном микротоме *Leica RM* 2235. Полученные парафиновые срезы расправляли в водяной бане *Leica HI* 1210, наклеивали на предметные стекла. После высушивания и оплавления парафина стекла со срезами депарафинизировали в 2-х сменах О-ксилола ч.д.а. и изопропилового спирта. Далее срезы окрашивали по методу Ван Гизон. Гистологическое исследование проводилось на микроскопе *Olympus BX*45 с насадкой для фото-видеодокументации *Olympus DP* 25 и пакетом программного обеспечения *Cell^D*. При обзорной микроскопии оценивали общую гистоархитектонику костной ткани, выявляли возможные отклонения от нормального строения, которые заносили в протокол, оценивали площадь остеонного слоя; площадь, диаметр остеонов и гаверсовых каналов, толщину стенки остеонов, выявляли возможную локализацию видимых конгломератов наночастиц [4]. Морфометрию осуществляли на цифровых микрофотографиях, полученных с помощью программ *Cell^D*. Цифровые микрофотографии конвертировали в программе *JMicroVision* 1.2.7, калибровали в зависимости от увеличения объектива и размера снимка, и проводили непосредственные измерения с помощью программных инструментов, встроенных в морфометрическую программу. Оценивали по 4-5 образцов животных из каждого поколения. Полученные данные представили в виде медианы и процентилей (25-75%). При проведении статистического анализа использовался непараметрический статистический критерий – U-критерий Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ «*Statistica 6.0 for Windows*». Различия между медианами считали статистически значимыми при степени значимости – $p \leqslant 0{,}05$ [1,5].

Результаты и их обсуждение. При исследовании костной ткани диафизов трубчатых костей животных контрольной группы выявлено, что площадь остеонного слоя в стенке диафизов бедренных костей составляет 23248,23 [21227,32; 26383,72] мкм, у родителей, принимавших гидрозоли наноалмазов, пло-

щадь остеонного слоя увеличилась до 35694,1 [35452,63; 41399,33] мкм, что статистически достоверно *p*=0,014. У представителей первого поколения потомства площадь остеонного слоя остается большей, по сравнению с контрольной группой, а у представителей второго поколения потомства значения данного показателя возвращаются к значениям контрольной группы (рис. 1 и 3).

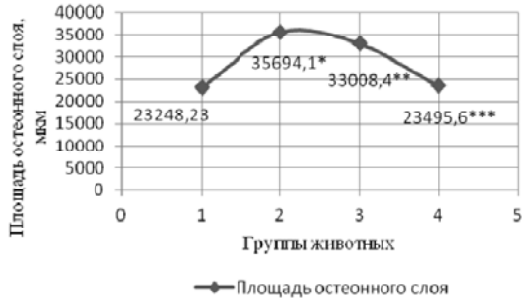


Рис. 1. Площадь остеонного слоя в стенке диафизов бедренных костей мышей контрольной и экспериментальных групп, мкм
Примечание: * – контрольная группа и родительская группа (*p*=0,014), ** – родительская группа и первое поколение потомства (*p*=0,047), *** – родительская группа и второе поколение потомства (*p*=0,009)

Наибольшее количество остеонов у представителей родительского поколения мышей – 43 [34; 50], по сравнению с контрольной группой – 27 [24,75; 30,25], у представителей первого поколения потомства этот показатель составляет – 32 [25; 34] , снижаясь до 31 [28;34] у представителей второго поколения потомства.

Площадь остеонов у мышей контрольной группы составляет 349,582 [244,291; 479,530] мкм, увеличивается у животных родительского поколения, наибольшего значения достигает у потомства первого поколения – 517,331 мкм [443,179; 598,589], у представителей второго поколения приближается к значениям данного показателя родителей (рис. 2).

Диаметр остеонов практически одинаков у представителей контрольной группы – 26,524 [22,014; 37,279] мкм, родительского поколения – 26,289 [22,497; 37,019] мкм и второго поколения потомства – 26,650 [23,406; 31,411] мкм, увеличение значений показателя наблюдается у представителей первого поколения потомства – 32,024 [29,632; 35,029] мкм (рис. 3 и 4). Статистически достоверны показатели между животными первого и второго поколениями (*p*=0,013), остальные значения статистически не значимы.

Рис. 2. Площадь остеонов в стенке диафизов бедренных костей мышей контрольной и экспериментальных групп, мкм
Примечание: * – контрольная группа и первое поколение потомства (*p*=0,006), ** – первое поколение потомства и второе поколение потомства (*p*=0,001)

Наибольшая толщина стенки остеонов у животных первого поколения потомства – 10,683 [9,399; 11,748] мкм, что не значительно отличается от показателей контрольной группы – 10,448 [6,673; 13,186] мкм. Наименьшее значение показателя наблюдается у родителей – 8,8148 [7,554; 12,765] мкм, вновь увеличивается значение данного показателя у животных второго поколения – 9,360 [8,077; 10,526] мкм (рис. 3 и 4). Различия статистически не достоверны, достоверность прослеживается только между первым и вторым поколениями, *p*=0,014.

Показатели площади и диаметра гаверсого канала остеонов также достигают наивысшего значения у потомства первого поколения – 70,604 [52,573; 80,743] мкм, 12,109 [10,771; 13,671] мкм. У родителей показатели ниже – 53,442 [42,507; 66,766] мкм, 10,663 [9,078; 12,160] мкм, но выше относительно значений контрольной группы – 38,369 [31,175; 50,075] мкм, 9,795 [8,867; 11,873] мкм и второго поколения потомства – 48,446 [35,918; 62,928] мкм, 10,467 [8,091; 12,169] мкм. Статистически достоверны показатели площади гаверсовых каналов между контрольной группой и родителями (*p*=0,007), а также с животными первого поколения потомства (*p*=0,001); представителями первого и второго поколений потомства (*p*=0,001). Показатели диаметра гаверсовых каналов достоверны между контрольной группой и родительским поколением (*p*=0,003); родительским поколением и животными первого поколения потомства (*p*=0,023); представителями первого и второго поколений потомства, *p*=0,026.

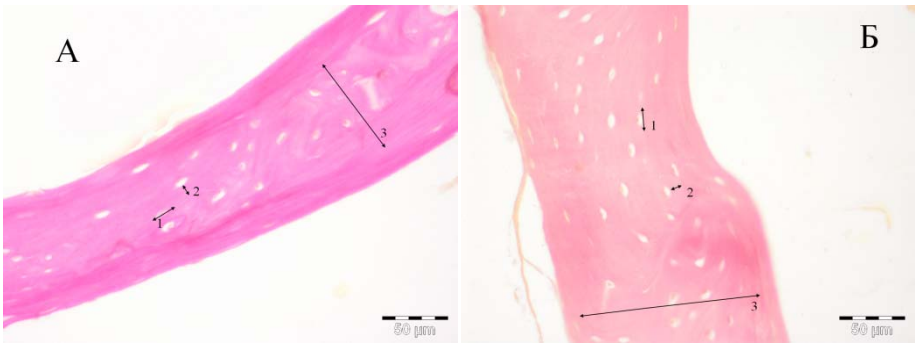


Рис 3. Стенка диафизов бедренной кости мышей.
А – контрольная группа; Б – родительское поколение: диаметр остеона (1); толщина стенки остеона (2); толщина остеонного слоя (3). Окраска: по методу Ван Гизон

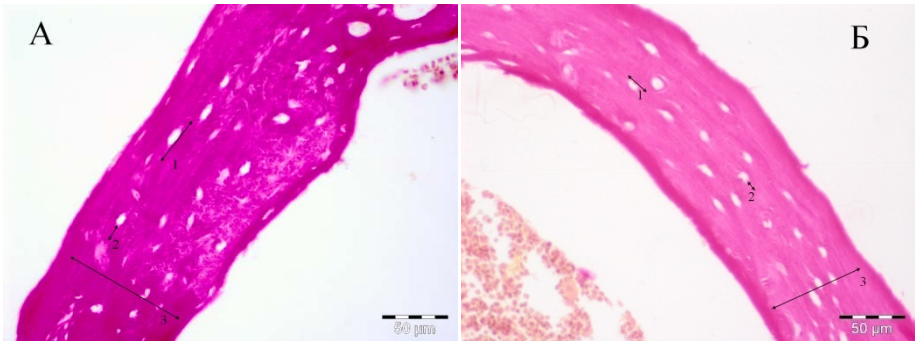


Рис. 4. Стенка диафизов бедренной кости мышей. А – первое поколение потомства; Б – второе поколение потомства: диаметр остеона (1); толщина стенки остеона (2); толщина остеонного слоя (3) Окраска: по методу Ван Гизон

Выводы. Таким образом, количество остеонов максимально у представителей тельского поколения мышей, практически тигая значений контрольной группы у вителей второго поколения потомства.

Показатели площади остеонов, диаметр гаверсовых каналов, диаметр остеонов достигают максимальных значений у представителей первого поколения потомства, снижаясь до уровня значений контрольной группы у представителей второго поколения потомства.

Толщина стенки остеона наибольшая у животных первого поколения, приближается к этим значениям показатель у представителей второго поколения потомства, наименьшая – у родительского поколения.

Представленные результаты говорят о повышении процесса остеообразования у представителей родительского и первого поколения потомства в ответ на введение в организм гидрозолей наноалмазов. При этом у первого поколения потомства уменьшается количество остеонов, а их площадь увеличивается, что является свидетельством большей прочности костей в биохимическом отношении [3]. Показатели костной ткани у второго поколения потомства, которые приближаются к значениям контрольной группы, свидетельствуют о том, что произошла адаптация организма к введению данных веществ.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BONES OF THE SKELETON IN EXPERIMENTAL ANIMALS OBTAINED AS A RESULT OF THE ORAL INTAKE OF HYDROSOLS OF NANODIAMONDS

T.N. CHEKISHEVA, E.A. HAPILLINA, E.L. ZHUKOV, N.N. MEDVEDEVA

Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Krasnoyarsk state medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky" of Ministry of health of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk Region, 660022, Russia, e-mail: maksi726@mail.ru

Abstract. The structure of the diaphysis of the femur of experimental animals has been examined after oral administration of hydrosols of nanodiamonds. The objects of our research were laboratory mice. Research methods: preparation of histological slices, staining of histological sections by the Van Gison method, morphometry, statistical processing using a nonparametric statistical criterion - the Mann-Whitney U test. The following parameters as morphometry results were identified and investigated: area of the osteon layer, are and diameter of osteons, number of osteons and Havers channels, thickness of the wall of osteons. The obtained results indicate an increase in the osteogenesis process in parents and the first genera-

tion progeny as a response to the introduction into the body of hydrosols of nanodiamonds. The parameters of the area and diameter of the osteons and Havers channels reach the maximum values in representatives of the first generation progeny, decreasing to the level of the control group in representatives of the second generation progeny. The number of osteons is the maximum for representatives of the parent generation of mice, in the first generation progeny the number of osteons decreases, but their area increases, which indicates a greater strength of bones in biochemical terms. In the second generation of offspring, all the indicators approach the values of the control group, which indicates the adaptation of the organism to the introduction of nanodiamonds.

Key words: nanodiamonds, mice, tubular bones, diaphysis, bone tissue, osteones.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.

2. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль, 2010. 358 с.

3. Медведева Н.Н. Длинные трубчатые кости населения города Красноярска // Сибирское медицинское обозрение. 2004. №1(30). С. 51–54.

4. Погорелая М.С. Влияние экстракта из эмбриональных тканей птиц на морфологию бедренной кости мышей при радиационной иммунодепрессии // Научные ведомости. 2015. №9 (206). С. 73–79.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.

References

1. Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl [Medical and biological statistics. Translation from English]. Moscow: Praktika; 1998. Russian.

2. Karkishchenko NN, Grachev SV. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomedicinskih tekhnologiyah [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technologies]. Moscow: Profil'; 2010. Russian.

3. Medvedeva NN. Dlinnye trubchatye kosti naseleniya goroda Krasnoyarska [The long bones of the population of the city of Krasnoyarsk]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2004;1(30):51-4. Russian.

4. Pogorelaya MS. Vliyanie ehkstrakta iz ehmbrional'nyh tkanej ptic na morfologiyu bedrennoj kosti myshej pri radiacionnoj immunodepressii [Effect of the extract from embryonic tissues of birds on the morphology of the femur of mice in radiation immunodepression]. Nauchnye vedomosti. 2015;9(206):73-9. Russian.

5. Rebrova OYU. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow: MediaSfera; 2003. Russian.

Библиографическая ссылка:
Чекишева Т.Н., Хапилина Е.А., Жуков Е.Л., Медведева Н.Н. Морфологические изменения костей скелета экпнриментальных животных после перорального приема гидрозолей наноалмазов // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 217–221. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16183

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 222–226
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 222–226

УДК: 618.177:616.697-08:611.013:575-07

НОВЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В КУЛЬТИВИРОВАНИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА

О.В. ШУРЫГИНА, А.М. ЩЕЛОЧКОВ, Н.В. САРАЕВА, О.В. КУЛАКОВА, С.З. ЮЛДАШЕВА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Клиника «Мать и дитя – ИДК, Самара», ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия,
e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Аннотация. Культивирование эмбрионов *in vitro* является неотъемлемым этапом программ вспомогательных репродуктивных технологий. Применение современных высокотехнологичных методик отбора гамет и эмбрионов позволяет выбрать эмбрион, имеющий наиболее высокие шансы на имплантацию. Целью вспомогательных репродуктивных технологий является рождение одного здорового ребенка. В связи с этим задачами клинической эмбриологии является создание, внедрение и использование в практической медицине методик, позволяющих проведение скринигов, позволяющих определить наиболее компетентные для рождения здорового ребенка эмбриона. Применение новой уникальной технологии непрерывного видеонаблюдения *TimeLapse* позволяет оценить индивидуальные особенности морфодинамики и морфокинетики каждого развивающегося эмбриона. Благодаря непрерывной микроскопии *in vitro* удается зафиксировать основные события раннего клеточного дробления, формирование бластоцист. Другой вид скрининга, который в последние годы приобретает все более широкое применение в медицине – это генетический скрининг на анеуплоидии эмбрионов. По данным разных авторов, уровень анеуплодий в развивающихся эмбрионах составляет до 70%. Перенос генетически «здорового» эмбриона в полость матки позволяет снизить время ожидания рождения здорового ребенка и направлен на предотвращение рождения детей с генетическими заболеваниями.

Ключевые слова: эмбрион, человек, культивирование, генетический скрининг.

Введение. *Вспомогательные репродуктивные технологии* (ВРТ) *Assisted reproductive technology* (*ART*) – давно и прочно вошедшие в медицинскую практику методы преодоления супружеского бесплодия. В большинстве случаев, желаемый результат – благополучно завершенную беременность и рождение здорового ребенка – удается достичь. Однако, даже самые современные методики не позволяют преодолеть порог эффективности 50-60% частоты наступления беременности в среднем после проведенной программы ВРТ. С учетом того, что к помощи ВРТ пациенты обращаются после длительных попыток самостоятельного преодоления бесплодия, либо неспециализированного лечения, реальные шансы получения беременности и рождения больного ребенка еще ниже. В такой ситуации возникает потребность в увеличении эффективности методов ВРТ. С учетом современного развития диагностических методов в области молекулярной генетики и новых технологий культивирования эмбрионов становится возможным их совместный вклад в повышение эффективности ВРТ и повышение уровня удовлетворенности пациентов.

Актуальность исследования обусловлена рядом фактов. Во-первых, отмечается устойчивая тенденция к ухудшению репродуктивного здоровья населения мира, в целом, и России, в частности, отражающаяся в увеличении доли бесплодных супружеских пар, снижении средних показателей оценки фертильности у мужчин и женщин. На сегодняшний день доля бесплодных пар (т.е. пар не достигших беременности в течение года) в России превышает 15%, и ситуация продолжает ухудшаться [2,5]. Данное обстоятельство увеличивает количество пациентов, обращающихся за лечением методами ВРТ и повышает требования к эффективности используемых диагностических и лечебных методик. Другими, не менее важными факторами, являются такие осложнения, как врожденные пороки развития плода и новорожденного, спонтанные прерывания беременности и привычное невынашивание. Согласно докладу ВОЗ, уровень врожденных пороков развития плода и патологии новорожденного составляет около 5% [3]. Значительную долю в этой группе составляют заболевания генетической природы: хромосомные, моногенные и

мультифакторные. При этом, наиболее инвалидизирующими и неблагоприятно влияющими на прогноз жизни новорожденного преимущественно считаются хромосомные болезни. Наряду с применяемыми мерами профилактики врожденных пороков развития и патологии плода и новорожденного наследственной (генетической) природы на преконцепционном этапе, требуются дополнительные меры профилактики при выполнении методик ВРТ. Также следует учитывать, что специфика применения технологии ВРТ (оплодотворение и культивирование эмбрионов *in vitro* и дальнейшие профилактические мероприятия по предотвращению прерывания беременности) способствует повышению риска рождения ребенка с наследственной (генетической) патологией по сравнению с популяционной частотой, т.к. терапевтические мероприятия препятствуют естественным механизмам прерывания прогностически неблагоприятной беременности. Современные методики поддержки первых этапов беременности позволяют предотвратить в большинстве случаев реализацию такого «защитного природного механизма» [9,11].

В последние годы многими исследованиями отмечается увеличение среднего возраста женщин, планирующих беременность и увеличение доли женщин, имеющих повышенный риск врожденных и наследственных заболеваний плода, обусловленный возрастным фактором. За последние 20 лет возраст рождения первого ребенка в семье увеличился с 20-25 до 25-30 лет, кроме того, доминирует социальная модель – один, или два ребенка в семье. Данное обстоятельство повышает вероятность неудач ВРТ вследствие снижения овариального резерва и увеличение риска патологии беременности, врожденной патологии плода и новорожденного, а также сокращение периода возможности лечения методами ВРТ до достижения возраста естественной менопаузы [4]. Большое значение придается результативности лечения методиками ВРТ. Поскольку в последнее время отмечается увеличение количества обращений женщин в клиники лечения бесплодия с пониженным овариальным резервом, снижается количество получаемых эмбрионов, вследствие чего повышается риск неэффективности программы ВРТ, снижается количество возможных попыток лечения, и, одновременно с этим, повышается значимость и ценность каждой попытки. В таких условиях становится высокой «цена» неудачи, связанная с генетическими нарушениями эмбриона, препятствующими нормальному эмбриогенезу, имплантации эмбриона в полость матки, правильному развитию плода. Немаловажным можно считать и значительное увеличение стоимости лечения таких пациентов, например, связанное с напрасной криоконсервацией эмбрионов с генетической патологией и т.п. процедурами, сделанными без учета оценки «генетического здоровья» эмбриона и его шансов на ожидаемый пациентом результат [6].

В настоящее время все большее значение отдается и этическим аспектам лечения бесплодия методами ВРТ. Один из них – пересадка пациентке эмбриона с генетической патологией в высокой степени вероятности приведет к прерыванию беременности, спонтанному, или медикаментозному (если серьезная патология плода будет обнаружена пренатально), что вызывает психологические проблемы и сложности у пациентки и может значительно отсрочить или вовсе прекратить ее планы по репродуктивной реализации. Еще более сложным с этической точки зрения является рождение ребенка с генетической патологией – как для родителей, так и для самого ребенка.

Все эти факторы безусловно ставят развитие современных технологий эмбриологического этапа программ ВРТ на первое место. Правильно подобранные и используемые технологии получения, диагностики и культивирования эмбрионов обеспечивают в целом успех в работе центров вспомогательной репродукции.

Среди методов предимплантационной диагностики необходимо различать *диагностический подход* (*PGD*), где задачей диагностики является селекция эмбриона по вероятному заболеванию, носительство которого, или вероятность которого у потомства – очевидна, и *скрининговое исследование* (*PGS*), когда задача исследования – профилактика наиболее часто встречаемых врожденных хромосомных синдромов [7,8,10]. Соответственно, если в методике *PGD* исследования проводятся преимущественно технологией *PCR*, то *PGS* проводится в настоящее время либо *a-CGH*, либо *NGS*, причем в последнее время высокопроизводительное секвенирование все более востребовано [1,12,13].

Цель исследования – выяснить преимущества современных методик предимплантационного генетического анализа (скрининга) и

культивирования с постоянным видеонаблюдением (*TimeLapse*).

Материалы и методы исследования. За 2013-2015 гг. было проведено 743 цикла с применением технологии *TimeLapse*. Система видеонаблюдения за развитием эмбрионов представлена 6 микроскопами *PrimoVision* (*Vitrolife, Sweden*). Микроскопы установлены в инкубатор *Heracell*-240 (*Germany*). Их настройка и использование осуществлялось в соответствии с требованиями завода-производителя. Культивирование эмбрионов проводилось в специальных чашках *WOW* (*Vitrolife, Sweden*) в универсальной среде *Continius Single Culture* (*Irvine Scientific, USA*) с 1 до 5-6 дня культивирования. Специальных критериев отбора пациентов для культивирования с использованием данной системы не применялось. Система имеет прямой *on-line* доступ.

Для оценки развития эмбрионов с 1 до 5-6 суток культивирования *in vitro* учитывалось время первых трех дроблений, временной диапазон между первым и вторым дроблением, а также характер дробления (морфокинетика). Все вышеперечисленные критерии служили предикторами отбора эмбриона/эмбрионов на перенос. Критериями элективного переноса одного эмбриона на 5-е сутки (*5eSET*) служили: наличие более 2-х эмбрионов отличного качества, возраст пациентки до 35 лет, отсутствие предыдущих попыток ЭКО в анамнезе. Критериями селективного переноса одного эмбриона (*5SET*) служили: наличие рубца на матке после предыдущих хирургических вмешательств и др. клинические ситуации.

За 2015-2017 гг. проведено 57 циклов с преимплантационной генетической диагностикой. Биопсия проводилась пациентам старшей возрастной группы, с многочисленными неудачными попытками ЭКО в анамнезе, патологией кариотипа. На 5-6 день оценивалась возможность выполнения исследования *PGS* в зависимости от качества эмбрионов. Методика предимплантационного генетического скрининга (*PGS*) была основана на применении высокопроизводительного секвенирования нового поколения (*NGS*) [13]. Анализ проводится на секвенаторе *Illumina MySeq*. Материал для исследования – клетки трофэктодермы, полученные на 5-6 день культивирования эмбрионов, доставлялись в лабораторию молекулярной генетики в оптимальных условиях, обеспечивающих стабилизацию клеточного материала. В результате исследования оценивался геном эмбриона по всем 46 хромосомам. В отличие от *a-CGH* методика *NGS* обладает более высокой разрешающей способностью и возможностью выявления хромосомного мозаицизма, что позволяет выявить хромосомный дисбаланс с большей вероятностью [7,12].

Результаты и их обсуждение. В процессе развития эмбрионов весьма важными неблагоприятными морфодинамическими событиями являются, например, деление зиготы на 3 бластомера (такие эмбрионы при проведении генетической диагностики демонстрируют до 99,9% анеуплоидии), реверсивное дробление. Невозможность учитывать эти события при стандартной морфологической оценке существенно повышает качество селекции эмбрионов в условиях культивирования в системе непрерывного видеонаблюдения, а также общий выход эмбрионов отличного и хорошего качества. В результате проведенного исследования показатели частоты наступления клинической беременности в группе *5eSET* и *5SET* не показали статистически значимых различий; при сравнении показателей без учета вида переноса в I группе ЧНБ выше, чем во II группе (61,28% и 53,03%). Эмбрионы отличного качества составили 77% на 5-е сутки развития при культивировании с использованием непрерывного видеонаблюдения и 65,2% – при стандартных условиях культивирования.

Применение метода *NGS* позволяет перенести в полость матки генетически «здоровый эмбрион», но является инвазивной процедурой для эмбриона, которая может иметь риск остановки эмбриона в развитии. Кроме того, приблизительно 25% биопсий в результате последующего секвенирования не обнаруживают эмбрионов, пригодных к переносу. До 70% биопсированных эмбрионов носят анэуплоидный статус. В циклах, в которых был проведен перенос одного генетически «здорового» эмбриона, частота наступления беременности составила, по данным проведенного исследования – 53%.

Выводы. Таким образом, современные технологии эмбриологического этапа программ ВРТ позволяют выбрать наиболее компетентный к имплантации эмбрион, используя методики неинвазивного (*time-lapse* технологии) и инвазивного генетического скрининга (*PGS*).

NEW METHODOLOGICAL APPROACHES IN CULTIVATION AND MOLECULAR DIAGNOSTICS OF HUMAN EMBRYONS

O.V. SHURYGINA, A.M. SCHELOCHKOV, N.V. SARAEVA, S.Z. YULDASHEVA, O.V. KULAKOVA

Samara State Medical University, Clinic «Mother and Child – IDK, Samara», Chapaevskaya Str., 89, Samara, 443099, Russia, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Abstract. Cultivation of embryos in vitro is an integral part of assisted reproductive technologies (ART) programs. The use of modern high-tech techniques for selecting gametes and embryos allows one to choose an embryo that has the highest chances of implantation. The ART aimed to the birth of one healthy child. In this regard, the tasks of clinical embryology are the creation, implementation and use in practical medicine of techniques that allow the screening to determine the most competent embryo for the birth of a healthy child. The use of the new unique technology of continuous video surveillance allows TimeLapse to evaluate the individual features of the morphodynamics and morphokinetics of each developing embryo. The continuous in vitro microscopy records the main events of early cell crushing, the formation of blastocysts. Another type of screening, which in recent years has become more widely used in medicine - is genetic screening for aneuploidy of embryos. According to different authors, the level of aneuploidy in developing embryos is up to 70%. The transfer of a genetically "healthy" embryo to the uterine cavity can reduce the waiting time for the birth of a healthy child and is aimed at preventing the birth of children with genetic diseases.

Key words: embryos, human, cultivation, genetic screening.

Литература

1. Глинкина Ж.И., Курцер М.А., Будник И.В. Исследование хромосомной патологии в клетках неразвивающегося хориона методом высокопроизводительного секвенирования // Доктор.Ру. 2017. №7.

2. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. 2017. №14.

3. Доклад Секретариата ВОЗ. Борьба с генетическими заболеваниями. Сессия 116, 2005.

4. Кузнецов В.Н., Рыбаковский Л.Л. Стратегия демографического развития России. М.: ЦСП, 2005.

5. Леваков С.А., Павлова С.А., Бугрова Т.И., Кедрова А.Г. Современный взгляд на бесплодный брак // Клиническая практика. 2010. №3. С. 92–97.

6. Русанова Н.Е. Репродуктивные возможности демографического развития. М.: «Спутник плюс», 2008.

7. Fiorentino F., Biricik A., Bono S., Spizzichino L., Cotroneo E., Cottone G., Kokocinski F., Michel C.E.

References

1. Glinkina ZHI, Kurcer MA, Budnik IV. Issledovanie hromosomnoj patologii v kletkah nerazvivayushchegosya horiona metodom vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya [The study of chromosomal abnormalities in the developing cells of the chorion by the method of high-throughput sequencing]. Doktor.Ru. 2017;7. Russian.

2. Dzhamaludinova AF, Gonyan MM. Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii [Reproductive health of the Russian population]. Molodoj uchenyj. 2017;14. Russian.

3. Report of the who Secretariat. Fight against genetic diseases. Session 116; 2005. Russian.

4. Kuznecov VN, Rybakovskij LL. Strategiya demograficheskogo razvitiya Rossii [Russia's demographic development strategy]. Moscow: CSP; 2005. Russian.

5. Levakov SA, Pavlova SA, Bugrova TI, Kedrova AG. Sovremennyj vzglyad na besplodnyj brak [The modern view of infertile marriage]. Klinicheskaya praktika. 2010;3; 92-7. Russian.

6. Rusanova NE. Reproduktivnye vozmozhnosti demograficheskogo razvitiya [Reproductive opportunities of demographic development]. Moscow: «Sputnik plyus»; 2008. Russian.

7. Fiorentino F, Biricik A, Bono S, Spizzichino L, Cotroneo E, Cottone G, Kokocinski F, Michel CE. De-

Development and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. Fertil. Steril., 2014.

8. Handyside A.H. Preimplantation genetic diagnosis after 20 years. Reprod Biomed Online, 2010.

9. Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization // N.Engl.J.Med. 2002.

10. Harper J.C., SenGupta S.B. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. Hum Genet, 2012.

11. Liberman R.F., Getz K.D., Heinke D., Luke B., Stern J.E., Declerq E.R., Chen X., Lin A.E., Anderka M. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res, 2017.

12. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. PGDIS Newsletter. July 19. 2016.

13. Sahoo T., Dzidic N., Strecker M.N., Commander S., Travis M.K., Doherty C., Tyson R.W., Mendoza A.E., Stephenson M., Dise C.A., Benito C.W., Ziadie M.S., Hovanes K. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. Genet Med, 2017.

velopment and validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of embryos. Fertil. Steril; 2014.

8. Handyside AH. Preimplantation genetic diagnosis after 20 years. Reprod Biomed Online; 2010.

9. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N.Engl.J.Med. 2002.

10. Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. Hum Genet; 2012.

11. Liberman RF, Getz KD, Heinke D, Luke B, Stern JE, Declerq ER, Chen X, Lin AE, Anderka M. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. Birth Defects Res; 2017.

12. PGDIS position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. PGDIS Newsletter. July 19. 2016.

13. Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, Tyson RW, Mendoza AE, Stephenson M, Dise CA, Benito CW, Ziadie MS, Hovanes K. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. Genet Med; 2017.

Библиографическая ссылка:
Шурыгина О.В., Щелочков А.М., Сараева Н.В., Кулакова О.В., Юлдашева С.З. Новые методологические подходы в культивировании и молекулярной диагностике эмбрионов человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 222–226.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 227–234
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 227–234

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 611.72 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16058

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Ф.Р. ИСМАГИЛОВ, В.Е. ВАВИЛОВ, Р.Р. УРАЗБАХТИН, Д.Р. ФАРРАХОВ

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», ул. К. Маркса, д. 12, г. Уфа, 450008, Россия

Аннотация. В протезировании важной задачей является корректная оценка нагрузок и сил, действующих на различные части тела в процессе движений, в частности на коленный сустав. С точки зрения не имплантируемого протезирования интерес представляет создание протеза, который был бы максимально близок по совершаемым движениям к нижней конечности человеческого тела. Для решения этой задачи используются различные экспериментальные установки – имитаторы движений. Но эксперименты с ними являются длительными и дорогостоящими, поэтому их проведение не всегда возможно. Более того, при таком методе исследования невозможно учесть все факторы, реально присутствующие при совершении человеком движений. В связи с этим более эффективной альтернативой по времени и денежным затратам является создание адекватной математической модели, которая бы наиболее точно описывала движения коленного сустава. Особый интерес представляет создание динамической модели коленного сустава, позволяющей описать движение коленного сустава в каждый момент времени. Один из возможных вариантов реализации динамической модели коленного сустава приводится в статье. Описаны основы построения полученной математической модели коленного сустава и допущения, принятые при ее создании. Приведены окончательные расчетные формулы, описывающие движения коленного сустава. Получено решение уравнений, представляющих собой динамическую модель коленного сустава. Построены графики, визуализирующие полученное решение. В статье содержится обоснование полученных решений на основе их сравнения с экспериментально полученными гониограммами. Обосновывается преимущество полученной динамической модели коленного сустава, которая описывает движения нижней конечности во времени.

Ключевые слова: протезирование, математическое моделирование, динамическая модель, коленный сустав, динамическая модель коленного сустава.

Введение. В протезировании, реабилитации, постурологии, стабилометрии необходимой задачей является корректная оценка нагрузок на различные части тела человека в процессе движений. С точки зрения протезирования интерес представляет создание протеза, который был бы максимально близок по совершаемым движениям к нижней конечности человеческого тела. Для этого, как правило, используются различные экспериментальные установки – имитаторы движений. Но такие эксперименты являются длительными и дорогостоящими, поэтому их проведение не всегда возможно. Более того, при таком методе исследования невозможно учесть все факторы реально присутствующие при совершении человеком движений. Более эффективной альтернативой по времени и денежным затратам является создание адекватной математической модели, которая бы наиболее точно отражала и визуализировала движения нижней конечностей человека. Поэтому создание адекватных математических моделей отдельных частей тела с глубокой детализацией и учетом факторов, обусловленных особенностями физиологии человека, является одним из самых пер-

спективных направлений современной биомеханики.

Коленный сустав является одним из наиболее сложных суставов по строению и в большей мере подвержен травмам. В настоящее время существует мало математических моделей коленного сустава, которые позволяют учесть особенности физиологии и четко описать динамику движений коленного сустава человека. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения темы создания математической модели коленного сустава в динамике [6].

Цель исследования. В работе [12] Уразбахтиным Р.Р. и Вавиловым В.Е. предлагается новый вариант реализации протеза коленного сустава, разработанный авторами, который может послужить заменой коленного сустава. Для расчетов мехатронного протеза сустава и проектирования его максимально близким к человеческому коленному суставу по совершаемым движениям, авторами была создана математическая модель коленного сустава человека. Далее описываемую математическую, модель будем называть *динамической моделью коленного сустава* (ДМКС).

Стоит отметить, что коленный сустав нельзя рассматривать как отдельную часть организма. Это обусловлено тем, что на него действуют факторы, связанные, например, с тем, что тело человека при ходьбе отклоняется и как следствие меняется нагрузка, действующая на коленный сустав. Поэтому для создания ДМКС рассматривается система тело-бедро-голень.

Коленный сустав является частью ноги человека, поэтому моделирование только движений коленного сустава без учета остальных частей ноги не представляется возможным.

Для грамотного построения ДМКС можно отталкиваться от экспериментально полученных зависимостей отклонения тела, бедра и голени от вертикали [11]. По результатам, полученным *J. Perry* (1992), были построены гониограммы тазобедренного и коленного сустава. Зависимости движений тела, бедра и голени являются некоторой функцией от времени.

Материалы и методы исследования. Перед началом построения ДМКС стоит отметить важную особенность моделирования. Так как при проектировании мехатронного протеза сустава интерес представляют предельные режимы его использования, то расчет можно вести с допущением, что все нагрузки при ходьбе приходятся на одну ногу (вся масса тела приходится на рассматриваемую ногу).

Приняты следующие допущения:

1. Все силы и центры масс рассматриваемой ноги располагаются в одной плоскости (так как коленный сустав может совершать движения только в одной плоскости; поэтому для построения ДМКС рассмотрения одной плоскости достаточно);
2. Все рассматриваемые движения ноги и сустава происходят по горизонтали и вертикали в одной плоскости;
3. Не учитывается реакция опоры, действующая при ходьбе на вторую ногу, так как принято, что все нагрузки приходятся на одну ногу;
4. Принято, что в стопе рассматриваемой ноги нет проскальзывания (в противном случае процесс ходьбы не возможен и построение ДМКС не имеет смысла);
5. Центр масс человека движется прямолинейно и равномерно относительно земли;
6. Для расчета моментов инерции тела, бедра и голени принимается, что они представляют собой однородные стержни, обладающие постоянными плотностью и площадью сечения;
7. Силы реакций, вызванные деформацией хрящей и возникающие в суставах при ходьбе, учитываются как одни из составляющих сил, действующих на тело, бедро и голень.

ДМКС создается на основе уравнений Лагранжа (дифференциальных уравнений движения). В данном случае уравнения будут составляться в координатах *x* и *y*, так как приняты допущения (1) и (2). Относительно координат (*x*; *y*) получатся системы дифференциальных уравнений второго порядка.

Наглядное изображение коленного сустава представлено на рис. 2.

Стоит отметить, что знаки проекций величин на оси берутся в соответствии с направлением проекции величины относительно рассматриваемой оси (рис.1). Проекция положительна, если направлена по оси; проекция отрицательна, если направлена против оси.

Далее введем величины, которые будут использоваться в выводимых формулах: $l_т; l_б; l_г$ – длины тела, бедра и голени соответственно; $m_т; m_б; m_г$ – массы тела, бедра и голени соответственно; $r_т; r_б; r_г$ – расстояния от тазобедренного сустава до центра масс тела, бедра и голени соответственно; g – ускорение свободного падения Земли; $(x_ц; y_ц)$ – координаты центра масс;

$(x;y)$ – координаты ближнего к земле конца ноги; $(x_0;y_0)$ – начальные координаты ближнего к земле конца ноги; K – кинетическая энергия рассматриваемой системы; $П$ – потенциальная энергия рассматриваемой системы.

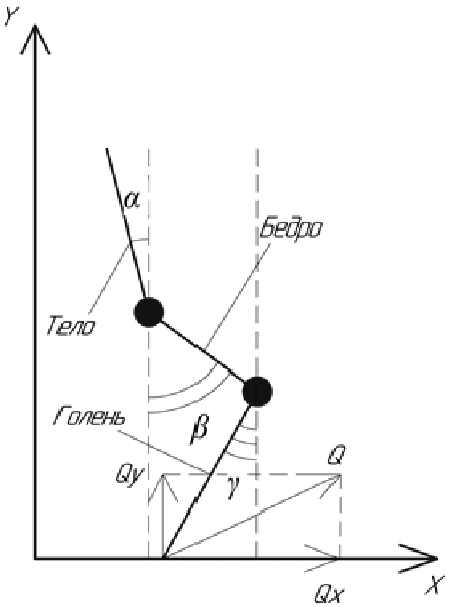


Рис. 1. Расчетная схема для динамической модели коленного сустава, где: $\alpha = \alpha(t)$ – угол между телом и вертикалью, причем угол изменяется во время ходьбы с течением времени; $\beta = \beta(t)$ – угол между бедром и вертикалью, причем угол изменяется во время ходьбы с течением времени; $\gamma = \gamma(t)$ – угол между голенью и вертикалью, причем угол изменяется во время ходьбы с течением времени; Q – реакция опоры, приложенная к концу ноги; Q_x – проекция реакции опоры на ось *x*; Q_y – проекция реакции опоры на ось *y*

Запишем моменты инерции, которые потребуются в дальнейшем для создания ДМКС:

$I_т = \frac{1}{12}(m_т + m_б + m_г)(\frac{l_т}{2} + l_б + l_г)^2$ – момент инерции тела относительно земли;

$I_б = \frac{1}{12}(m_б + m_г)(\frac{l_б}{2} + l_г)^2$ – момент инерции бедра относительно земли;

$I_г = \frac{1}{12}(m_г)(\frac{l_г}{2})^2$ – момент инерции голени относительно земли.

Для создания математической модели коленного сустава необходимо описать изменение координат конца ноги при ходьбе с течением времени. Согласно рис. 1 принято, что $y_0 = 0$. В связи с этим далее в формулах начальное значение координаты конца ноги по вертикальной оси принимается равным нулю.

Уравнения изменения координат конца ноги согласно рис.1 принимают следующий вид:

$$x = x_0 - l_б \sin\beta + l_г \sin\gamma \quad (1)$$

$$y = l_б \cos\beta + l_г \cos\gamma \quad (2)$$

Из уравнений (1) и (2) видно, что координаты конца ноги есть некоторые функции от времени, так как они зависят от углов наклона тела, бедра и голени относительно вертикальной оси, которые в свою очередь меняются со временем.

Из законов классической физики устанавливается связь между реакцией опоры, приложенной к концу ноги, и ее проекциями на координатные оси:

$$Q = \sqrt{Q_x^2 + Q_y^2} \quad (3)$$

Далее запишем уравнения для координат центра масс рассматриваемой системы:

$$x_ц = \frac{x(m_т + m_б + m_г) - m_т r_т \sin\alpha + m_б r_б \sin\beta - m_г r_г \sin\gamma}{m_т + m_б + m_г} \quad (4)$$

$$y_ц = \frac{y(m_т + m_б + m_г) + m_т r_т \cos\alpha - m_б r_б \cos\beta - m_г r_г \cos\gamma}{m_т + m_б + m_г} \quad (5)$$

Из уравнений (4) и (5) видно, что координаты центра масс при ходьбе изменяются с течением времени, так как являются функциями от углов, меняющихся с течением времени.

Зная уравнения движения центра масс системы можно связать проекции реакции опоры, приложенной к концу ноги, и координаты центра масс системы:

$$\ddot{x}_ц = \frac{Q_x}{m_т + m_б + m_г} \quad (6)$$

$$\ddot{y}_ц = \frac{Q_y - (m_т + m_б + m_г)g}{m_т + m_б + m_г} \quad (7)$$

Особый интерес при рассмотрении сустава представляют силы, которые действуют на бедро и голень. На рис. 1 эти силы не представлены, потому что их значения и направления меняются постоянно при ходьбе с течением времени. Выражения для нахождения этих сил можно записать в виде уравнений Лагранжа. Силы, действующие при ходьбе на бедро и голень невозможно рассматривать без силы, которая действует на тело. Поэтому силу, которая действует при ходьбе на тело, также необходимо найти. Запишем уравнения для нахождения вышеупомянутых сил:

$$F_т = I_т \ddot{\alpha} - r_т(m_т + m_б + m_г)(g + (\ddot{x}\cos\alpha + \ddot{y}\sin\alpha)) \quad (8)$$

$$F_б = I_б\ddot{\beta} + r_б(m_б + m_г)(g + (\ddot{x}\cos\beta + \ddot{y}\sin\beta)) + \\ + r_г m_г(\ddot{\gamma}\cos(\beta-\gamma) - \dot{\gamma}^2\sin(\beta-\gamma)) \quad (9)$$

$$F_г = I_г\ddot{\gamma} + r_г m_г(g\sin\gamma + (\ddot{x}\cos\gamma + \ddot{y}\sin\gamma) + \\ + (\ddot{\beta}\cos(\beta-\gamma) - \dot{\beta}^2\sin(\beta-\gamma))) \quad (10)$$

F_m, $F_б$, $F_г$ – силы, действующие при ходьбе на тело бедро и голень соответственно.

Формулы (8), (9) и (10) подтверждают, что силы, действующие на тело, бедро и голень изменяются при ходьбе по величине и направлению с течением времени.

Для полноты созданной ДМКС запишем выражения для еще двух ее характеристик – потенциальной $П$ и кинетической K энергий рассматриваемой системы:

$$K = \frac{1}{2}(m_m + m_б + m_г)((\dot{x}^2 + \dot{y}^2) - r_m\dot{\alpha}(\dot{x}\cos\alpha + \dot{y}\sin\alpha)) + \\ + \frac{1}{2}(I_m\alpha^2 + I_б\beta^2 + I_г\gamma^2) + (I_б + I_г)\dot{\beta}\dot{\gamma}\cos(\beta-\gamma) + \\ + r_б(m_б + m_г)(\dot{x}\cos\beta + \dot{y}\sin\beta) + r_г m_г\dot{\gamma}(\dot{x}\cos\gamma + \dot{y}\sin\gamma) \quad (11)$$

$$П = g(m_m + m_б + m_г)(y + r_m\cos\alpha) - \\ - g(r_б(m_б + m_г)\cos\beta - r_г m_г\cos\gamma) \quad (12)$$

Таким образом, коленный сустав и динамика его движений полностью описывается уравнениями (1) – (12), которые представляют собой ДМКС.

Результаты и их обсуждение. Далее решим систему дифференциальных уравнений, состоящую из уравнений (6) и (7). При решении системы дифференциальных уравнений примем, что $y_0 = 0$ (согласно рис. 1), $x_0 = 0$ (для удобства дальнейших вычислений, в связи с тем, что константа не влияет на вид зависимости) и $\alpha(t) \to 0$ (так как при ходьбе угол отклонения тела относительно вертикали очень мал).

Тогда получим следующие уравнения:

$$\left(\frac{m_б r_б}{m_m + m_б + m_г} - l_б\right)(\ddot{\beta}\cos\beta - \dot{\beta}\sin\beta) + \\ + \left(l_г - \frac{m_г r_г}{m_m + m_б + m_г}\right)(\ddot{\gamma}\cos\gamma - \dot{\gamma}\sin\gamma) = \frac{Q_x}{m_m + m_б + m_г} \quad (13)$$

$$\left(l_б - \frac{m_б r_б}{m_m + m_б + m_г}\right)(-\ddot{\beta}\sin\beta - \dot{\beta}\cos\beta) + \\ + \left(l_г - \frac{m_г r_г}{m_m + m_б + m_г}\right)(-\ddot{\gamma}\sin\gamma - \dot{\gamma}\cos\gamma) = \frac{Q_y}{m_m + m_б + m_г} \quad (14)$$

Для того чтобы решить систему из дифференциальных уравнений (13) и (14), подставим в эти уравнения средние значений масс, длин и расстояний [10]. Положим, что расчеты ведутся для человека ростом 180 сантиметров и весом 90 килограмм.

Получим следующие уравнения:

$$-0{,}36(\ddot{\beta}\cos\beta - \dot{\beta}\sin\beta) - 0{,}42(\ddot{\gamma}\cos\gamma - \dot{\gamma}\sin\gamma) = 1{,}27 \quad (15)$$

$$0{,}36(-\ddot{\beta}\sin\beta - \dot{\beta}\cos\beta) - 0{,}42(-\ddot{\gamma}\sin\gamma - \dot{\gamma}\cos\gamma) = 0{,}27 \quad (16)$$

Будем считать, что движение начинается из состояния покоя.

$$\beta(0) = 0 \text{ и } \gamma(0) = 0 \quad (17)$$

$$\dot{\beta}(0) = 0 \text{ и } \dot{\gamma}(0) = 0 \quad (18)$$

Соответственно $\dot{\beta}$ и $\dot{\gamma}$ – угловые скорости изменения углов β и γ, $\ddot{\beta}$ и $\ddot{\gamma}$ – ускорения изменения углов β и γ.

Для решения полученной системы дифференциальных уравнений (15) и (16) воспользуемся возможностями пакета прикладных программ *Matlab*. Для удобства и наглядности описываемых процессов решение системы уравнений (15) и (16) получим в графическом виде. По полученным графикам можно определить значения углов отклонения от вертикали бедра и голени в каждый момент времени. Для графиков, изображенных на рис. 3 принято, что полупериод для одноопорной фазы ходьбы длится 8 секунд.

На рис. 2. показаны изменения β и γ с течением времени за полупериод одноопорной фазы ходьбы. Время полупериода одноопорной фазы ходьбы принято равным 8 секундам для того, чтобы получить более наглядные изображения для кривых измерения углов. Положительным значениям углов соответствует отклонение бедра или голени вправо от вертикали (рис. 2). Отрицательным значениям углов соответствует отклонение бедра или голени влево от вертикали (рис. 2). Опишем полученное решение системы дифференциальных уравнений (15) и (16).

В начале одноопорной фазы ходьбы углы β и γ начинают увеличиваться, что соответствует отклонению бедра и голени вправо от вертикали (рис. 2). При достижении одной четвертой полупериода углы β и γ начинают меняться в противофазе, то есть бедро продолжает отклоняться вправо от вертикали, а голень начинает отклоняться влево от вертикали (рис. 2). При достижении полупериода одноопорной фазы ходьбы β и γ достигнут своих максимальных по модулю значений.

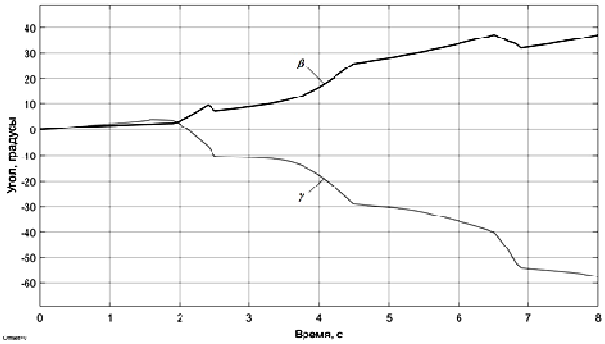


Рис. 2. Графическое решение системы дифференциальных уравнений (15) и (16)

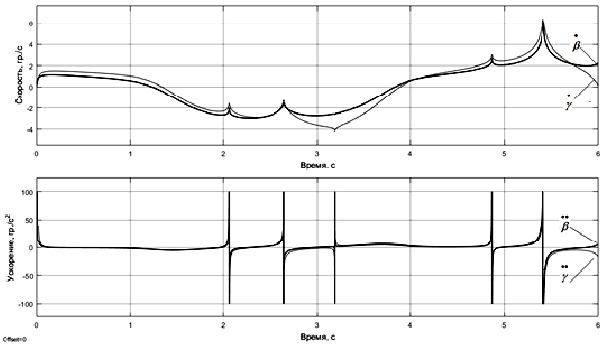


Рис. 3. Угловые скорости изменения и угловые ускорения изменения углов β и γ

После полупериода для одноопорной фазы ходьбы отклонения бедра и голени от вертикали начнут уменьшаться и обратятся в нуль при достижении периода одноопорной фазы ходьбы. Функции, выражающие отклонения углов и от вертикали являются периодическими.

Как видно из графиков, углы β и γ по модулю не превышают 60^0, что свидетельствует об адекватности полученных результатов при сравнении с реальными гониограммами. Угол β изменяется от 0^0 до 40^0. Угол γ изменяется от 0^0 до 5^0 и от 5^0 до -60^0. Стоит отметить, что полученное решение при данных начальных условиях в определенный момент времени ставит четкое соответствие между углами β и γ. Графическое решение системы дифференциальных уравнений (15) и (16) наглядно демонстрирует динамику системы бедро-голень, что позволяет более точно производить расчеты для создания мехатронного протеза сустава.

Преимущество полученного решения заключается в том, что рис. 2. иллюстрирует изменения углов β и γ с учетом изменения силы, которая развивается мышцами человеческого тела при совершении шага. Неровности и переломы на графиках углов β и γ визуализируют изменения развиваемых мышцами сил при ходьбе [1].

Адекватность результатов также доказывает схожесть полученных решений для углов β и γ с гониограммами тазобедренного и коленного суставов (рис. 1). Данный вывод сделан с учетом того, что в ДМКС рассматривается одноопорная фаза ходьбы при начальных условиях (17) и (18) (то есть сопоставляется некоторая часть гониограммы, соответствующая рассматриваемому в ДМКС случаю, и амплитуды полученных решений для углов β и γ с амплитудами, экспериментально полученными для гониограмм тазобедренного и коленных суставов).

Для графиков, изображенных на рис. 3. принято, что период для одноопорной фазы ходьбы длится 6 секунд. Данный промежуток времени так же, как и для рис. 2, выбирается из соображений наглядности.

Проанализируем полученные зависимости для угловых скоростей изменения и угловых ускорений изменения углов β и γ.

Рассмотрим угловые скорости изменения углов отклонения бедра и голени от вертикали. Если значение скоростей положительны, то они направлены вправо от вертикали, если отрицательны – то влево от вертикали. Точки переломов на полученных графиках соответствуют моментам времени, в которых происходит изменение направления действия мышечных сил на бедро или голень соответственно. В начальный момент времени скорости равны нулю, что соответствует началу человеком ходьбы. Дальнейшие изменения скоростей отклонению бедра и голени от вертикали соответствуют направлению отклонений бедра и голени от вертикали соответственно. Полученные зависимости для угловых скоростей изменения углов β и γ являются периодическими функциями. Также построенные графики учитывают перемещение тела человека при ходьбе вправо вдоль горизонтальной оси (рис. 1). Полученные значения скоростей изменения углов отклонения бедра и голени от вертикали не превышают $6{,}5^0$ в секунду, что свидетельствует об адекватности полученных результатов.

Проанализируем угловые ускорения отклонения бедра и голени от вертикали. Если значения ускорений положительны, то они направле-

ны вправо от вертикали, если отрицательны – влево. Ускорения изменений отклонений бедра и голени от вертикали в начале ходьбы равны нулю. Полученные зависимости для ускорений изменений отклонений бедра и голени от вертикали являются периодическими функциями. Резкие мгновенные возрастания и убывания ускорений по модулю представляют собой моменты времени, в которые скорость изменения отклонений угла и голени от вертикали меняет свой знак.

Заключение. Авторами статьи предложена ДМКС, которая необходима для проектирования мехатронного протеза сустава. Вывод об адекватности ДМКС сделан исходя из сравнения результатов экспериментов с моделью и полученных ранее экспериментальных зависимостей и данных. Ключевой особенностью ДМКС является то, что в ней описывается движение коленного сустава не как отдельно взятой части системы, а как неотъемлемой части ноги с учетом действия сил со стороны тела, бедра и голени. ДМКС связывает координаты центра масс системы с проекциями реакции опоры, действующей на конец ноги, позволяет найти силы, действующие на тело, бедро и голень, а также содержит уравнения для кинетической и потенциальной энергии системы. Преимущество ДМКС перед другими моделями коленного сустава – явно выраженные зависимости искомых значений от времени. Также преимуществом ДМКС является полученное графическое решение системы дифференциальных уравнений (15) и (16), которое иллюстрирует зависимость от времени углов между бедром и вертикалью и телом и вертикалью, при этом демонстрирующее динамику совершаемых движений и явно показывающее связь между углами между бедром и вертикалью и телом и вертикалью. Этот факт расширяет область применения ДМКС и позволяет получать более точные расчетные данные искомых величин.

DYNAMIC MODEL OF THE KNEE JOINT

F.R. ISMAGILOV, V.E. VAVILOV, R.R. URAZBAKHTIN, D.R. FARRAKHOV

Ufa State Aviation Technical University, K. Marx St., 12, Ufa, 450008, Russia

Abstract. In prosthetics an important task is to correctly assess the loads and forces acting on the various parts of the body during the movement, in our case - on the knee joint. From the point of view of non-implantable prosthetics, it is interesting to create a prosthesis that is as close as possible to the movements of the human body parts. To solve this problem, various experimental installations are used, such as movement simulators. But experiments with them are lengthy and costly, so conducting them is not always possible. Moreover, with this method of research it is impossible to take into account all the factors that are actually present when a person commits movements. In this regard, a more effective alternative in terms of time and money costs is the creation of the mathematical model that would most accurately describe the movements of the knee joint. Of particular interest is the creation of a dynamic model of the knee joint, which allows describing the motion of the knee joint at each moment of time. One of the possible variants of realization of the dynamic model of the knee joint is given in this article. Moreover, the article describes basics of constructing the obtained mathematical model of the knee joint and the assumptions made at its creation. Final calculation formulas describing the movements of the knee joint are given. A solution for the dynamic model of the knee joint was also obtained. Graphs that visualize the solution obtained are constructed. The article also contains a substantiation of the solutions obtained on the basis of their comparison with experimentally obtained goniograms. The advantage of the obtained dynamic model of the knee joint, which shows how knee joint moves in some period of time, is substantiated in this article.

Key words: prosthetics, mathematical modeling, dynamic model, knee joint, dynamic model of the knee joint.

Литература

1. Бигдай Е.В., Вихров С.П., Гривенная Н.В., Редькин В.М., Самойлов В.О., Чигирев Б.И. Биофизика для инженеров: Учебное пособие. Том 2. М.: Горя-

References

1. Bigdaj EV, Vihrov SP, Grivennaya NV, Red'kin VM, Samojlov VO, CHigirev BI. Biofizika dlya inzhenerov: Uchebnoe posobie. Tom 2. [Biophysics for engineers:

чая линия – Телеком, 2008. 456 с.

2. Бранков Г. Основы биомеханики. М.: Мир, 1981. 254 с.

3. Егоров А.И. Обыкновенные дифференциальные уравнения с приложениями 2-е издание, испр. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. 384 с.

4. Зациорский В.М., Аруин А.С., Селуянов В.Н. Биомеханика двигательного аппарата человека. М.: Физкультура и спорт, 1981. 143 с.

5. Ибрагимов Н.Х. Практический курс дифференциальных уравнений и математического моделирования. Классические и новые методы. Нелинейные математические модели. Симметрия и принципы инвариантности. Нижний Новгород: Издательство Нижегородского госуниверситета, 2007. 421 с.

6. Ильин И.Ю. Моделирование динамики коленного сустава человека при экстремальных условиях [Электронный ресурс] URL: http://www.dissercat.com/content/modelirovanie-dinamiki-kolennogo-sustava-cheloveka-pri-ekstremalnykh-usloviyakh#ixzz4vz42nrc4 (дата обращения: 20.02.2018).

7. Кишш Ф., Сентаготаи Я. Анатомический атлас человеческого тела. Том 1. Будапешт: «Медицина», 1973. 300 с.

8. Пивченко П.Г., Ковалева Д.В. Анатомия опорно-двигательного аппарата. Мн.: БГМУ, 2003. 138 с.

9. Скворцов Д.В. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабиломерия. М.: Т.М. Андреева, 2007. 640 с.

10. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Анализ походки. Иваново: НПЦ “Стимул”, 1996. 344 с.

11. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия. М.: АОЗТ "Антидор", 2000. 192 с.

textbook. Volume 2.] Moscow: Goryachaya liniya – Telekom; 2008. Russian.

2. Brankov G. Osnovy biomekhaniki [Fundamentals of biomechanics]. Moscow: Mir; 1981. Russian.

3. Egorov AI. Obyknovennye differencial'nye uravneniya s prilozheniyami 2-e izdanie, ispr. [Ordinary differential equations with applications 2nd edition, ISPR.]. Moscow: FIZMATLIT; 2005. Russian.

4. Zaciorskij VM, Aruin AS, Seluyanov VN. Biomekhanika dvigatel'nogo apparata cheloveka [Biomechanics of the musculoskeletal system of man]. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1981. Russian.

5. Ibragimov NX. Prakticheskij kurs differencial'nyh uravnenij i matematicheskogo modelirovaniya. Klassicheskie i novye metody. Nelinejnye matematicheskie modeli. Simmetriya i principy invariantnosti [Practical course of differential equations and mathematical modeling. Classical and new methods. Nonlinear mathematical models. Symmetry and invariance principles]. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskogo gosuniversiteta; 2007. Russian.

6. Il'in IYU. Modelirovanie dinamiki kolennogo sustava cheloveka pri ehkstremal'nyh usloviyah [Simulation of human knee joint dynamics under extreme conditions]. Internet. URL: http://www.dissercat.com/content/modelirovanie-dinamiki-kolennogo-sustava-cheloveka-pri-ekstremalnykh-usloviyakh#ixzz4vz42nrc4 (data obrashcheniya: 20.02.2018). Russian.

7. Kishsh F, Sentagotai YA. Anatomicheskij at-las chelovecheskogo tela. Tom 1 [Anatomical Atlas of the human body. Volume 1.]. Budapesht: "Medicina"; 1973. Russian.

8. Pivchenko PG, Kovaleva DV. Anatomiya oporno-dvigatel'nogo apparata [Anatomy of the musculoskeletal system]. Mn.: BGMU; 2003. Russian.

9. Skvorcov DV. Diagnostika dvigatel'noj patologii instrumental'nymi metodami: analiz pohodki, stabilomeriya [Diagnostics of locomotor pathology instrumental methods: gait analysis, stabilometry]. Moscow: T.M. Andreeva; 2007. Russian.

10. Skvorcov DV. Klinicheskij analiz dvizhenij. Analiz pohodki [Clinical analysis of movements. Gait analysis]. Ivanovo: NPC “Stimul”; 1996. Russian.

11. Skvorcov DV. Klinicheskij analiz dvizhenij. Stabilometriya [Clinical analysis of movements. Stabilome-

12. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. Учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: Терра-Спорт, Олимпия Пресс, 2005. 528 с.

13. Уразбахтин Р.Р., Вавилов В.Е. Мехатронный протез сустава // Международный научно-исследовательский журнал, Часть 3, Екатеринбург. 2017. №06(60). С. 176–179.

14. Щукин Т. Задача управления биопротезом и ее возможные решения // Труды 2-й Российской конференции «Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях - 2011». Нижний Новгород, 2011. 238 с.

try]. Moscow: AOZT "Antidor"; 2000. Russian.

12. Solodkov AS, Sologub EB. Fiziologiya cheloveka. Obshchaya. Sportivnaya. Vozrastnaya. Uchebnik. 2-e izd., ispr. i dop [Human physiology. General. Sport. Age. Textbook. 2-e Izd., corrected and supplemented]. Moscow: Terra-Sport, Olimpiya Press; 2005. Russian.

13. Urazbahtin RR, Vavilov VE. Mekhatronnyj protez sustava [Mechatronic joint prosthesis]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal, CHast' 3. 2017;06(60):176-9. Russian.

14. SHCHukin T. Zadacha upravleniya bioprotezom i ee vozmozhnye resheniya. Trudy 2-j Rossij-skoj konferencii «Nelinejnaya dinamika v kognitivnyh issledovaniyah - 2011» [The problem of bioprosthesis control and its possible solutions. Proceedings of the 2nd Russian confe-rence "Nonlinear dynamics in cognitive research-2011»]. Nizhnij Novgorod; 2011. Russian.

Библиографическая ссылка:
Исмагилов Ф.Р., Вавилов В.Е., Уразбахтин Р.Р., Фаррахов Д.Р. Динамическая модель коленного сустава // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 227–234. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16058

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 235–241
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 235–241

УДК: 616-093 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16078

РАСПОЗНАВАНИЕ ОБЪЕКТОВ НА ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

А.Н. НАРКЕВИЧ, К.А. ВИНОГРАДОВ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия

Аннотация. Целью исследования явилось изучение возможности распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственных нейронных сетей и выбор параметров для обеспечения наилучшего качества классификации данных объектов. Представлены результаты построения искусственных нейронных сетей с различными входными параметрами, которые получены путем 235 итераций обучения. Исключение входных параметров осуществлялось на основании анализа важности данных параметров для классификации. Проанализировано качество классификации объектов с использованием нейронных сетей. Показано начальное повышение качества классификации при снижении числа входных параметров, с последующим его снижением. По результатам представленного исследования сделано заключение о возможности использования математического аппарата искусственных нейронных сетей для классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а также о том, что полученная математическая модель искусственной нейронной сети может быть использована для распознавания объектов (кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов) в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза, а внедрение ее в клиническую практику, несомненно повысит качество и скорость микробиологической диагностики туберкулеза.

Ключевые слова: медицинские изображения, распознавание изображений, автоматизированная обработка, бактериоскопическая диагностика, туберкулез легких.

Применение методов математического моделирования и компьютерных технологий для решения медицинских задач получает все большее распространение [3,13-15]. В качестве математического аппарата такого подхода применяется довольно большое число различных математических моделей. Так довольно широкое применение в медицинских исследованиях получил метод искусственных нейронных сетей [2,6,9,11]. Одной из классификационных задач, которая может быть решена с использованием искусственных нейронных сетей является распознавание объектов, которые выделяются на цифровых изображениях микроскопических препаратов, окрашенных по методу Циля-Нильсена. На сегодняшний день качество микробиологической диагностики туберкулеза в клинико-диагностических лабораториях общей лечебной сети остается не на должном уровне. Это связано в первую очередь с довольно рутинной методикой просмотра микроскопических препаратов, согласно которой необходимо на одном препарате просмотреть большое число полей зрения. Во-вторых, с тем, что общая укомплектованность кадрами клинико-диагностических лабораторий в учреждениях общей лечебной сети составляет 63%, а врачами-бактериологами – чуть более 50% [12]. Это приводит к тому, что при проведении бактериоскопической диагностики туберкулеза возникает большое число ошибок [5] и учреждения общей лечебной сети постепенно перестают осуществлять бактериоскопическую диагностику. В 2014 году доля больных туберкулезом, выявленных данным методом от впервые выявленных бактериовыделителей, составила лишь 0,23% [4]. Использование методов математической классификации объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, позволит свести к минимуму перечисленные выше недостатки.

Современные информационные и математические технологии позволяют осуществлять автоматизированный анализ различных изображений [1]. Одной из проблем распознавания объектов на изображении является их параметризация, то есть описание объектов с помощью различных параметров, которые будут использоваться для последующей идентифика-

ции [10]. Проблема заключается в том, что большое число параметров существенно ограничивает скорость автоматизированного анализа изображения, а небольшое число параметров может привести к низкому качеству такого анализа. При этом большее число параметров, ввиду своей вероятной избыточности, зачастую не является залогом высокого качества автоматизированного анализа. Таким образом, в решении задач автоматизированной классификации объектов необходимо соблюдение баланса между числом используемых параметров объектов и качеством классификации или распознавания объектов.

Цель исследования – изучение возможности распознавания объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием искусственных нейронных сетей и выбор параметров для обеспечения наилучшего качества классификации.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования явились 177 393 объекта, выделенных с использованием одного из разработанного нами алгоритма, на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена [8], полученных с помощью тринокулярного микроскопа Микромед 1 вар. 3-20 при увеличении 10×60 с установленной цифровой камерой *ToupCam UCMOS01300KPA* с разрешением 0,3 *MP*. Каждое изображение имело разрешение 572×422 пикселей. Среди выделенных объектов 6 708 объектов являются кислотоустойчивыми микобактериями, а 170 685 объектов – иные объекты (артефакты, скопления мокроты, части клеток и т.д.).

Математическое описание данных объектов производилось по 240 цветовым и морфометрическим признакам [7]. Данные признаки разделены на 3 группы, которые подразделяется на подгруппы. Для анализа использована следующая классификация признаков:

1. Основные морфометрические признаки объектов:

а) попиксельная площадь объектов (в пикселях);

б) размер объектов по оси *X* (в пикселях);

в) размер объектов по оси *Y* (в пикселях).

2. Радиальные размеры объектов и их соотношения:

а) размеры от центра объекта до его края (всего 72 параметра);

б) соотношения противолежащих размеров от центра объекта до его края (всего 36 параметров);

в) соотношения перпендикулярных размеров от центра объекта до его края (всего 72 параметра);

г) соотношения перпендикулярных размеров от одного края объекта до его противоположного края (всего 36 параметров).

3. Цветовые признаки объектов:

а) характеристики цвета объектов в цветовой схеме *RGB* (всего 9 параметров);

б) характеристики цвета объектов в цветовой схеме *HSV* (всего 9 параметров);

в) характеристики цвета объектов в оттенках серого (всего 3 параметра).

Основные морфометрические признаки объектов, радиальные размеры объектов и их соотношения измеряются в пикселях. Измерение цветовых признаков осуществлялось в безразмерных единицах, однако интервал возможных значений отличался в зависимости от цветовой схемы. Так, цвета объектов в цветовой схеме *RGB* и в оттенках серого измерялись в интервале от 0 до 255, параметры, отражающие *H* в цветовой схеме *HSV*, измерялись в интервале от 0 до 359, а параметры, характеризующие *S* и *V*, измерялись в интервале от 0 до 100.

Таким образом, входными данными для обучения искусственной нейронной сети являлись 235 морфометрических признака, а выходом – класс объекта (кислотоустойчивые микобактерии или иные объекты). Часть измеряемых признаков не использовалась ввиду того, что у всех 177 393 анализируемых объектов, 5 признаков были константами, то есть имели одно и то же значение.

Ввиду того, что измерение всех 235 признаков у каждого объекта, имеющегося на цифровых микроскопических изображениях, сопряжено с временными затратами, то построение математической модели искусственной нейронной сети осуществлялось по следующему принципу. На первой итерации в качестве входных параметров искусственной нейронной сети использовались все 235 измеряемых у объектов признаков. После построения нейронной сети и оценки качества классификации проводился анализ важности входных параметров искусственной нейронной сети, результатом которого являлась важность каждого входного параметра для решения поставленной классификационной задачи. На следующей

итерации построения искусственной нейронной сети использовались уже 234 признака с исключением из перечня входного параметра, который имел наименьшую важность на предыдущей итерации построения искусственной нейронной сети. Таким образом, последняя итерация построения искусственной нейронной сети осуществлялась с применением одного входного признака, не исключенного на предыдущих итерациях.

Для обучения математической модели искусственной нейронной сети использовалось 70% объектов, а для тестирования – 30%. Оценка качества классификации на всех итерациях построения математической модели искусственной нейронной сети осуществлялась на основании ошибки классификации, как на обучающей, так и на тестовой выборке, а также с использованием показателей *чувствительности* (*Se*), *специфичности* (*Sp*), *прогностической ценности положительного* (*PPV*) и *отрицательного результата* (*PNV*), а также *отношения правдоподобия положительного* (*LR*+) и *отрицательного результата* (*LR*-). Для каждого из используемых показателей рассчитывался 95% доверительный интервал. Построение математической модели искусственной нейронной сети осуществлялось с применением *IBM SPSS Statistics v.19*.

Построение искусственных нейронных сетей осуществлялось на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор *Intel® Core™ i5-3330S 2,70 GHz*, оперативная память 4,00 ГБ, 32-разрядная операционная система *Microsoft Windows* 7 Корпоративная *Service Pack 1*.

Результаты и их обсуждение. Необходимо отметить, что итерационное обучение 235 искусственных нейронных сетей с различным числом входных параметров модели заняло 6,5 месяцев. Так, одна итерация обучения занимала от 8 до 30 часов. Это связано с тем, что для обучения искусственной нейронной сети использовалось большое число входных параметров у большого числа объектов. Это требует использования для подобных, ставших уже стандартными в медицинских исследованиях, исследовательских задач мощных вычислительных станций, использующих возможности графических процессоров, либо разработки и использования методов предварительного отбора наиболее важных для классификации признаков для исключения последовательного итерационного поиска таких признаков.

Ошибка классификации на обучающей и тестовой выборках на протяжении всех 235 итераций обучения искусственных нейронных сетей представлена на рис.

Как видно из результатов представленных на рисунке ошибка классификации как на обучающей, так и на тестовой выборке на первой итерации имеет довольно высокое значение по сравнению с ошибками классификации на большинстве последующих итераций. При последовательном уменьшении числа входных параметров путем исключения наименее важных ошибка классификации до определенного момента снижается, а затем повышается, достигнув максимального значения при одном входном параметре, имеющим на всех итерациях обучения искусственных нейронных сетей наибольшую важность. На основании проведенных вычислительных экспериментов установлено, что наименьшая ошибка на обучающей и тестовой выборках была получена на 92 итерации построения искусственной нейронной сети при использовании 144 входных параметров. В табл. приведена более детальная оценка качества классификации искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения.

Приведенные в табл. результаты подтверждают снижение ошибок на обучающей и тестовой выборках с 1 по 92 итерацию. При этом с 1 по 94 итерацию происходит постепенное повышение показателей, характеризующих качество классификации, таких как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата классификации, а также отношения правдоподобия положительного результата. Отношение правдоподобия отрицательного результата практически не менялось на протяжении обучения искусственных нейронных сетей на данных итерациях. Необходимо отметить, что исключение 38 наименее важных для классификации параметров приводит к значительному повышению качества классификации объектов. Так, на 39 итерации обучения искусственных нейронных сетей чувствительность, характеризующая долю истинно положительных результатов, составляла уже 94,3%, по сравнению с данным показателем на 1 итерации равным 89,8%. Также увеличился показатель специфичности, характеризующий долю истинно отрицательных результатов классификации, до 90,6%. Показатели, характеризующие

вероятность того, что объект является кислотоустойчивой микобактерией, если моделью *предсказывается данный класс* (*PPV*), и вероятность того, что объект не является кислотоустойчивой микобактерией, если модель *предсказывает класс иных объектов* (*PNV*) также превысили 90% на 39 итерации. Отношение правдоподобия положительного результата равное на 39 итерации 10,0 показывает, что при предсказании объекту искусственной нейронной сетью класса кислотоустойчивых микобактерий вероятность того, что данный объект действительно является кислотоустойчивой микобактерией в 10 раз выше, чем вероятность того, что данный объект является иным объектом на изображении, не относящемся к кислотоустойчивым микобактериям.

144 на 92 итерации до 113, то есть исключить 31 параметр из числа входных параметров искусственной нейронной сети для классификации объектов. На 123 итерации обучения получены показатели, характеризующие качество классификации, со значением более 90%. Такие значения также позволяют использовать полученную нейронную сеть для автоматизированной классификации объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, а несколько худшие показатели качества классификации могут быть компенсированы более высокой скоростью автоматизированного анализа ввиду меньшего числа необходимых входных параметров для работы, полученной искусственной нейронной сети.

Таблица

Качество классификации искусственными нейронными сетями, полученными на различных итерациях обучения

Итерация обучения, абс.	Число входных параметров, абс.	Ошибка на обучающей выборке, %	Ошибка на тестовой выборке, %	*Se, %*	*Se, %*	*PPV, %*	*PNV, %*	*LR+*	*LR-*
1	235	11,1	11,3	89,8 [89,5; 90,0]	88,0 [87,7; 88,2]	88,2 [87,9; 88,5]	89,6 [89,3; 89,8]	7,5 [7,3; 7,6]	0,1 [0,1; 0,1]
39	197	7,2	7,5	94,3 [94,1; 94,5]	90,6 [90,3; 90,9]	90,9 [90,7; 91,2]	94,1 [93,9; 94,3]	10,0 [9,8; 10,3]	0,1 [0,1; 0,1]
65	171	7,2	7,5	94,9 [94,7; 95,1]	90,0 [89,7; 90,3]	90,5 [90,3; 90,8]	94,6 [94,4; 94,8]	9,5 [9,3; 9,8]	0,1 [0,1; 0,1]
92	144	6,7	7,2	94,7 [94,5; 94,9]	90,8 [90,5; 91,0]	91,1 [90,9; 91,4]	94,5 [94,3; 94,7]	10,3 [10,0; 10,5]	0,1 [0,1; 0,1]
103	133	6,8	7,3	94,9 [94,7; 95,0]	90,5 [90,3; 90,8]	91,0 [90,7; 91,2]	94,6 [94,4; 94,8]	10,0 [9,8; 10,3]	0,1 [0,1; 0,1]
123	113	7,8	8,1	93,3 [93,1; 93,5]	90,4 [90,2; 90,7]	90,7 [90,5; 91,0]	93,1 [92,9; 93,3]	9,8 [9,5; 10,0]	0,1 [0,1; 0,1]
141	95	8,3	8,7	93,6 [93,3; 93,8]	89,0 [88,7; 89,3]	89,4 [89,2; 89,7]	93,3 [93,1; 93,5]	8,5 [8,3; 8,7]	0,1 [0,1; 0,1]
181	55	9,7	9,8	92,0 [91,7; 92,2]	88,5 [88,2; 88,7]	88,8 [88,5; 89,1]	91,7 [91,5; 92,0]	8,0 [7,8; 8,2]	0,1 [0,1; 0,1]
202	34	10,2	10,4	91,0 [90,8; 91,3]	88,2 [88,0; 88,5]	88,6 [88,4; 88,9]	90,7 [90,5; 91,0]	7,7 [7,6; 7,9]	0,1 [0,1; 0,1]
225	11	10,8	11,0	90,5 [90,2; 90,7]	87,5 [87,2; 87,8]	87,9 [87,7; 88,2]	90,1 [89,9; 90,4]	7,3 [7,1; 7,4]	0,1 [0,1; 0,1]
235	1	14,1	14,4	85,1 [84,8; 85,4]	86,2 [85,9; 86,5]	86,1 [85,8; 86,4]	85,1 [84,8; 85,4]	6,2 [6,0; 6,3]	0,2 [0,2; 0,2]

Дальнейшее исключение входных параметров на последующих итерациях обучения искусственных нейронных сетей, в частности до 123 итерации, привело к незначительному снижению показателей, характеризующих качество классификации, но позволило существенно снизить число входных параметров с

Дальнейшее исключение входных параметров привело к уменьшению показателей, характеризующих качество классификации. Так, на последней итерации, когда в качестве входных значений искусственной нейронной сети остался лишь один параметр, имеющий наибольшую важность, чувствительность составила 85,1%,

специфичность – 86,2%, прогностическая ценность положительного результата – 86,1%, отрицательного результата – 85,1%, а отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата – соответственно 6,2 и 0,2.

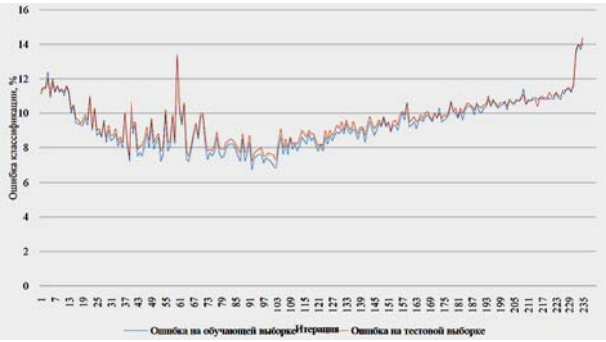


Рис. Ошибка классификации на обучающей и тестовой выборках

Выводы. Таким образом, с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей построены модели с различным числом входных параметров. Наилучшие показатели, характеризующие качество классификации объектов, были получены на 92 итерации обучения: чувствительность – 94,7%, специфичность – 90,8, ошибка классификации на тестовой выборке – 7,2%. Данная математическая модель искусственной нейронной сети может быть использована для распознавания объектов (кислотоустойчивых микобактерий и иных объектов) в автоматизированных системах бактериоскопической диагностики туберкулеза, а внедрение ее в клиническую практику, несомненно повысит качество и скорость микробиологической диагностики туберкулеза.

OBJECT RECOGNITION ON DIGITAL IMAGES OF MICROSCOPIC PREPARATIONS USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

A.N. NARKEVICH, K.A. VINOGRADOV

Krasnoyarsk State Medical University,
Partizana Zheleznyaka St., 1, Krasnoyarsk, Krasnoyarsk region, 660022, Russia

Abstract. The research purpose was to study the possibilities of object recognition on digital microscopic images of sputum, colored by the Ziehl-Nielsen method, using artificial neural networks and the choice of parameters to ensure the highest quality of classification of these objects. The results of the construction of artificial neural networks with different input parameters obtained by 235 iterations of training are presented. Exception of input parameters was carried out on the basis of the analysis of the importance of data classification parameters. The quality of object classification using neural network data is analyzed. Initial improvement of quality of classification is shown at decrease in number of input parameters, with the subsequent decrease. According to the results of the present study, the conclusion about the possibility of using the mathematical apparatus of artificial neural networks for classifying objects on digital images of microscopic preparations of sputum, colored by the Ziehl-Nielsen method, as well as that the resulting mathematical model of artificial neural network can be used to recognize objects (acid-resistant mycobacteria and other objects) in automated systems of bacterioscopic diagnosis of tuberculosis, and its introduction into clinical practice, undoubtedly will increase the quality and speed of microbiological diagnosis of tuberculosis.

Key words: medical images, image recognition, automated processing, bacterioscopic diagnosis, pulmonary tuberculosis.

Литература

1. Ананченко В.Н., Ананченско А.И., Литвин А.В., Литвин А.А. Компьютерная обработка медицинских изображений в системе MatLab // Известия ЮФУ. Технические науки. 2002. №5. С. 68–71.

2. Барский А.Б., Дмитриев А.А., Барская О.А. Медицинские информационно-справочные системы на логических нейронных сетях // Информацион-

References

1. Ananchenko VN, Ananchensko AI, Litvin AV, Litvin AA. Komp'yuternaya obrabotka medicinskih izobrazhenij v sisteme MatLab [Computer processing of medical images in MatLab system]. Izvestiya YUFU. Tekhnicheskie nauki. 2002;5:68-71. Russian.

2. Barskij AB, Dmitpiev AA, Bapskaya OA. Medicinskie informacionno-spravochnye sistemy na logicheskih nejronnyh setyah [Medical information and

ные технологии. 2010. № S1. С. 1–32.

3. Грицинская В.Л., Москаленко О.Л. Использование компьютерных технологий при проведении диспансеризации детского населения Республики Тыва // В мире научных открытий. 2017. № 2. С. 158–167.

4. Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В. Эффективность выявления больных туберкулезом с бактериовыделением в клинико-диагностических лабораториях учреждений первичной медико-санитарной помощи Урала в 2010¬2012 гг. // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 7. С. 40–42.

5. Мезенцева Н.И., Евгущенко Г.В., Пузанов В.А., Попов С.А., Фрейман Г.Е. Оценка качества диагностики туберкулеза методами микроскопии в РФ за 2011-2014 гг. по результатам ФСВОК // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 96–97.

6. Муха Ю.П., Скворцов М.Г., Дружинин Д.Г. Метрологическое описание нейронных сетей // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. № 4. С. 20–23.

7. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Корецкая Н.М. Параметризация объектов на цифровых микроскопических изображениях мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 5 (107). С. 53–59.

8. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Корецкая Н.М., Соболева В.О. Сегментация микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, с использованием вейвлет-преобразования Mexican Hat // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2, № 5. С. 141–146.

9. Петров С.Б., Шешунов И.В. Оценка эффективности применения искусственных нейронных сетей в медико-экологических исследованиях // Фундаментальные исследования. 2013. № 9-6. С. 1098–1101.

10. Самородов А.В. Автоматизированный морфологический анализ цитологических препаратов //

reference systems on logical neural networks]. Informacionnye tekhnologii. 2010;S1:1-32. Russian.

3. Gricinskaya VL, Moskalenko OL. Ispol'zovanie komp'yuternyh tekhnologij pri provedenii dispanserizacii detskogo naseleniya Respubliki Tyva [The use of computer technology in the medical examination of children in the Republic of Tuva]. V mire nauchnyh otkrytij. 2017;2:158-67. Russian.

4. Eremeeva NI, Vahrusheva DV. EHffektivnost' vyyavleniya bol'nyh tuberkulezom s bakteriovydeleniem v kliniko-diagnosticheskih laboratoriyah uchrezhdenij pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi Urala v 2010¬2012 gg. [The efficiency of detection of tuberculosis with bacterial excretion in clinical diagnostic laboratories of the primary health-care Urals in 2010-2012]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015;7:40-2. Russian.

5. Mezenceva NI, Evgushchenko GV, Puzanov VA, Popov SA, Frejman GE. Ocenka kachestva diagnostiki tuberkuleza metodami mikroskopii v RF za 2011-2014 gg. po rezul'tatam FSVOK [Assessment of the quality of TB diagnosis by microscopy in Russia in 2011-2014 at the Federal system of quality control results]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015;6:96-7. Russian.

6. Muha YUP, Skvorcov MG, Druzhinin DG. Metrologicheskoe opisanie nejronnyh setej [Metrological description of neural networks]. Biomedicinskie tekhnologii i radioehlektronika. 2002;4:20-3. Russian.

7. Narkevich AN, Vinogradov KA, Koreckaya NM. Parametrizaciya ob"ektov na cifrovyh mikroskopicheskih izobrazheniyah mokroty, okrashennoj po metodu Cilya-Nil'sena [Parametrization of objects on digital microscopic images of sputum stained by the ZIL-Nielsen method]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2017;5(107):53-9. Russian.

8. Narkevich AN, Vinogradov KA, Koreckaya NM, Soboleva VO. Segmentaciya mikroskopicheskih izobrazhenij mokroty, okrashennoj po metodu Cilya-Nil'sena, s ispol'zovaniem vejvlet-preobrazovaniya Mexican Hat [Segmentation of microscopic images of sputum stained by the ZIL-Nielsen method using the Mexican Hat wavelet transform]. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2(5):141-6. Russian.

9. Petrov SB, SHeshunov IV. Ocenka ehffektivnosti primeneniya iskusstvennyh nejronnyh setej v mediko-ehkologicheskih issledovaniyah [Evaluation of the effectiveness of artificial neural networks in medical and environmental studies]. Fundamental'nye issledovaniya. 2013;9-6:1098-101. Russian.

10. Samorodov AV. Avtomatizirovannyj morfologicheskij analiz citologicheskih preparatov [Automated

Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. №10. С. 35–40.

11. Филист С.А., Шаталова О.В., Ефремов М.А. Гибридная нейронная сеть с макрослоями для медицинских приложений // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2014. № 6. С. 35–69.

12. Чередниченко А.Г., Ревякина О.В., Петренко Т.И. Состояние лабораторной службы по диагностике туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Туберкулез и болезни легких. 2014. №5. С. 16–20.

13. Birjandtalab J., Baran Pouyan M., Cogan D., Nourani M., Harvey J. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction // Computers in biology and medicine. 2017. №82. P. 49–58.

14. Kaplan A., Lock E.F. Prediction with dimension reduction of multiple molecular data sources for patient survival // Cancer informatics. 2017. № 16. P. e1176935117718517.

15. Tu Y., Tan A., Fu Z., Sam Hung Y., Hu L., Zhang Zh. Supervised nonlinear dimension reduction of functional magnetic resonance imaging data using Sliced Inverse Regression // Conference proceedings: 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Milan, 2015. P. 2641–2645.

morphological analysis of cytological preparations]. Biomedicinskaya radioehlektronika. 2009;10:35-40. Russian.

11. Filist SA, SHatalova OV, Efremov MA. Gibridnaya nejronnaya set' s makrosloyami dlya medicinskih prilozhenij [Hybrid neural network with macro-layers for medical applications]. Nejrokomp'yutery: razrabotka, primenenie. 2014;6:35-69. Russian.

12. CHerednichenko AG, Revyakina OV, Petrenko TI. Sostoyanie laboratornoj sluzhby po diagnostike tuberkuleza v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nyh okrugah [The state of the laboratory service for the diagnosis of tuberculosis in the Siberian and far Eastern Federal districts]. Tuberkulez i bolezni legkih. 2014;5:16-20. Russian.

13. Birjandtalab J, Baran Pouyan M, Cogan D, Nourani M, Harvey J. Automated seizure detection using limited-channel EEG and non-linear dimension reduction. Computers in biology and medicine. 2017;82:49-58.

14. Kaplan A, Lock EF. Prediction with dimension reduction of multiple molecular data sources for patient survival. Cancer informatics. 2017;16:e1176935117718517.

15. Tu Y, Tan A, Fu Z, Sam Hung Y, Hu L, Zhang Zh. Supervised nonlinear dimension reduction of functional magnetic resonance imaging data using Sliced Inverse Regression. Conference proceedings: 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Milan; 2015.

Библиографическая ссылка:
Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Распознавание объектов на цифровых изображениях микроскопических препаратов с использованием искусственных нейронных сетей // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 235–241. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16078

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 242–250
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 242–250

УДК: 004.932 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16107

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИНТЕРФЕЙС ВРАЧА-ИССЛЕДОВАТЕЛЯ ДЛЯ КОГНИТИВНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТОМОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ В СОВМЕЩЕННЫХ РЕЖИМАХ

В.П. ФРАЛЕНКО[*], М.В. ХАЧУМОВ[**], М.В. ШУСТОВА[*]

[*]ИПС А.К. Айламазяна РАН,
ул. Петра Первого, д. 4«а», с. Веськово, Переславский район, Ярославская область, 152021, Россия
[**]ИСА ФИЦ ИУ РАН, проспект 60-летия Октября, д. 9, Москва, 117312, Россия

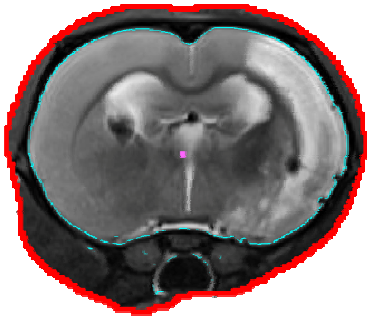
Аннотация. В статье рассматривается универсальный графический интерфейс для поддержки исследований врачей, занимающихся изучением и анализом поведения мезенхимальных стволовых клеток, введенных в ишемизированный мозг лабораторного животного. Интерфейс поддерживает функцию когнитивной визуализации зон интереса в 2*D*- и 3*D*-форматах и совмещенный режим работы обработки и визуализации данных магнитно-резонансной томографии, обеспечивающий одновременное наблюдение динамики ишемического поражения мозга и скоплений имплантированных мезенхимальных стволовых клеток. Режим комбинированной визуализации результатов обработки экспериментальных данных (совмещает результаты обработки снимков в *T*2- и *SWI*-режимах томографа) используется для изучения влияния имплантированных стволовых клеток на процесс лечения ишемического поражения у лабораторных животных. В основу предложенного метода визуализации положены волновой алгоритм для первичного выделения зон, метод *Canny* для получения контуров, построение невыпуклых оболочек для их обхода и триангуляция Зейделя для формирования поверхностей с отверстиями. Интерфейс позволяет целенаправленно и качественно решать задачи поиска, выделения, когнитивной визуализации и изучения свойств областей интереса, в том числе ишемических поражений мозга и путей миграции трансплантированных стволовых клеток. Приведены экспериментальные данные, полученные в динамике развития поражения мозга.

Ключевые слова: обработка изображений, графический интерфейс, магнитно-резонансная томография, мезенхимальные стволовые клетки, ишемическое заболевание, совмещенный режим.

Введение. Методы автоматического обнаружения и измерения динамических свойств зон интереса на томографических данных являются принципиально важными, поскольку существенно усиливают возможности врача-исследователя при изучении трансплантированных в ишемизированный мозг *мезенхимальных стволовых клеток* (МСК). В то же время, проведенный обзор работ [2] в предметной области показал, что имеющиеся инструментальные средства анализа далеки от совершенства из-за достаточно низкого уровня качества томографических данных и пока не нашли адекватного отражения в мировой литературе. Следует отметить, что реализованные в интерфейсах томографов способы визуализации данных, к сожалению, не предоставляют врачам-исследователям информацию для уверенного принятия решений из-за низкой выразительности графических средств, отсутствия возможности одновременного обозрения процессов трекинга МСК и динамики зон ишемического заболевания. Последнее объясняется использованием различных режимов томографа, оптимизированных только под одну задачу. Так для поиска зон ишемического поражения предпочтение отдается *T*2-взвешенным изображениям на поздних стадиях в острой фазе ишемии, поскольку патологические процессы, как правило, увеличивают содержание воды в тканях, что приводит к усилению сигнала и позволяет выполнить их сегментацию. Выделение скоплений имплантированных МСК выполняется на изображениях, полученных в режиме *SWI* (*Susceptibility weighted imaging* – импульсная последовательность магнитно-резонансной томографии), где в качестве контрастного агента используется наночастицы оксида железа. *Магнитно-резонансная томография* (МРТ) в режиме *SWI* позволяет визуализировать следы мелких кровоизлияний по истечении длительного времени, отложения железосодержащих веществ в отдельных структурах головного мозга, а также хорошо контрастировать венозную кровь. Таким образом, назрела актуальная необходимость в пересмотре

и усилении инструментальных средств врача-исследователя.

В настоящей работе представлен универсальный графический интерфейс с функцией совмещенной обработки и когнитивной визуализации данных МРТ, полученных в указанных режимах работы томографа. Двумерная и трехмерная визуализация помогают смоделировать во времени процесс трансформации (зарождения и развития во времени) зон интереса.



а)

б)

в)

Рис. 1. Выделение области мозга (режим T2)

Совмещенный режим 2*D*-визуализации скоплений МСК и зон ишемического поражения. На первом подготовительном этапе на каждом срезе снимка МРТ по следующему алгоритму выделяется область мозга:

– с помощью программы «BET» [2] строится предварительная граница области мозга и затем вычисляется «центр тяжести» выделенной зоны (рис. 1а, граница выделена красным цветом, а точка центра показана розовым цветом);

– на основе текущей границы с помощью специального алгоритма [5] строится новая уточненная граница мозга (рис. 1а), точки которой выделены бирюзовым цветом;

– строится предварительная невыпуклая оболочка мозга (рис. 1б);

– производится уточнение оболочки с помощью алгоритмов эрозии и дилатации (рис. 1в).

Алгоритм выделения области мозга доступен как отдельная функция универсального интерфейса. Полученный результат выделения области мозга можно посмотреть в отдельном окне визуализации (рис. 2). Реализация позволяет работать со снимками, полученными в режимах *T*2 и *SWI*.

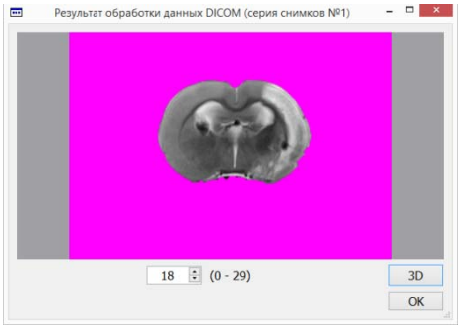


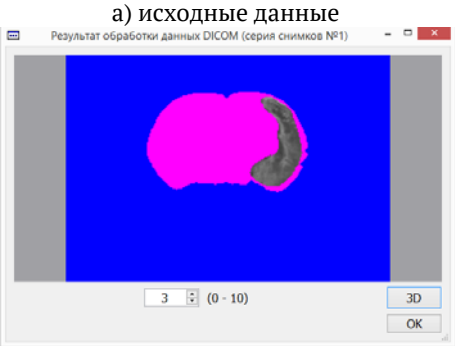
Рис. 2. 2*D*-визуализация мозга в интерфейсе

Следующий этап – выделение зоны ишемического поражения на обрабатываемом срезе (режим *T*2). Эта зона выделяется с помощью алгоритма, описанного в работе [3]. Пример визуализации в интерфейсе отдельных срезов показан на рис. 3.

Последний подготовительный этап – выделение скоплений имплантированных в мозг стволовых клеток (режим *SWI*) по алгоритму, описанному в работах [4,5]. Пример результата обработки снимка сразу же после введения клеток приведен на рис. 4.

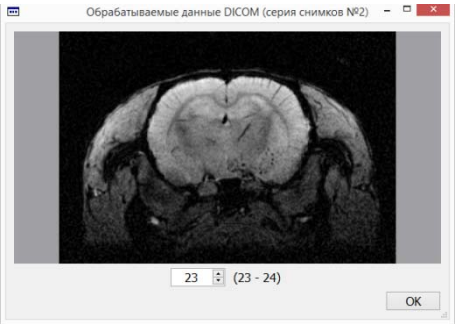
После выполнения всех подготовительных этапов осуществляется непосредственно комбинированная визуализация, совмещающая результаты обработки снимков в *T*2- и *SWI*-режимах томографа, которая позволяет исследовать влияние имплантированных стволовых клеток на процесс лечения ишемического поражения. Для запуска данного режима работы в интерфейсе необходимо задать некоторое количество параметров (рис. 5).

а) исходные данные

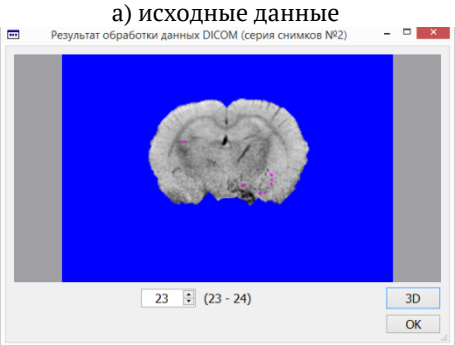


б) результат обработк

Рис. 3. Пример 2*D*-визуализации областей ишемического поражения (режим *T2*)



а) исходные данные



б) результат обработки

Рис. 4. Пример 2*D*-визуализации скоплений стволовых клеток (режим *SWI*)

Комбинированная визуализация выполняется на снимках, содержащих стволовые клетки – т.е. зона ишемии со снимка с ишемическим поражением накладывается на снимок с МСК. На рис. 6 представлен результат работы совмещенного 2*D*-режима интерфейса.

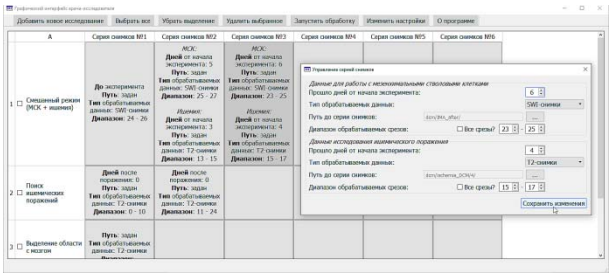


Рис. 5. Подготовка к запуску совмещенного режима работы

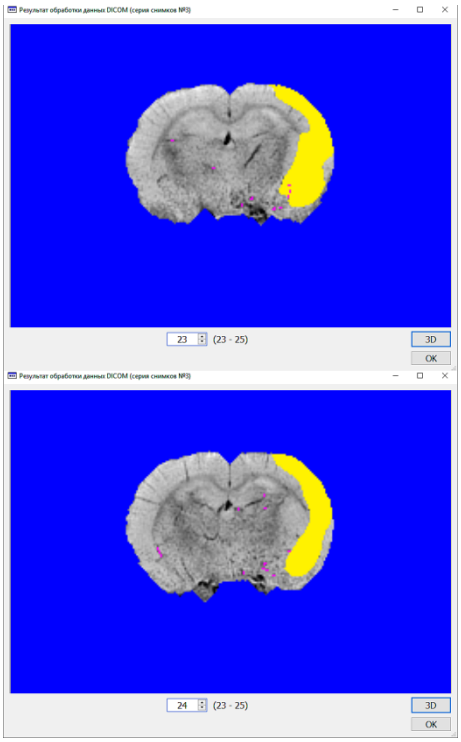


Рис. 6. Совмещенная 2*D*-визуализация на разных срезах

Несмотря на определенную информативность, выразительность и несомненную полезность, 2*D*-визуализация не позволяет оценить всю ситуацию в целом, не дает полного представления о текущем состоянии головного мозга. Поэтому для получения полной картины состояния мозга строятся объемные модели зон интереса.

Совмещенный режим 3*D*-визуализации скоплений МСК и зон ишемического поражения. Опишем алгоритмы, задействованные при 3*D*-визуализации мозга лабораторного животного с ишемическими поражениями тканей и при 3*D*-визуализации скоплений мезенхимальных стволовых клеток. В качестве входных данных для построения объемных моделей используются результаты независимой обработки отдельных МРТ-срезов.

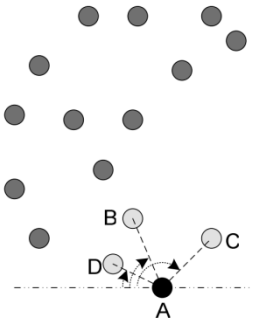
Визуализация поверхности мозга в виде сеточной модели. Полученный промежуточный результат в виде выделенных областей мозга обрабатывается с помощью детектора границ *Canny* [6]. Используется реализация из библиотеки *OpenCV* [12]. Библиотека позволяет получить два варианта данных: а) новое бинарное изображение (функция «*cv::Canny*»), б) готовый контур обрабатываемого среза мозга в виде вектора из упорядоченных точек с координатами (функция «*cv::findContours*»). Как оказалось, «*cv::findContours*» может, в зависимости от сложности обрабатываемого изображения, выдавать не один, а несколько контуров, при этом возникает дополнительная задача интерпретации этих контуров. Для конкретной крысы все такие контура нужно объединять, что в некоторых случаях является нетривиальной задачей ввиду сложной формы мозга. В настоящем исследовании использовалась только функция «*cv::Canny*».

Обработка полученных точек границы от функции «*cv::Canny*» заключается в построении на их основе невыпуклой оболочки. Для этого был использован метод «*ConcaveHull*» [13], реализующий подход *k* ближайших соседей: расчет вогнутой оболочки осуществляется на основе метода Джарвиса [7] с применением предложенной в работе [10] методики выбора очередной точки вогнутого контура. Метод «*ConcaveHull*» состоит из трех этапов:

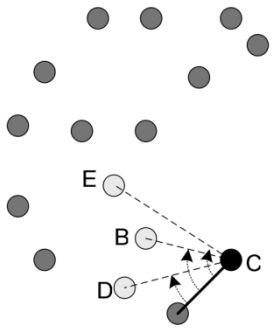
1. Нахождение первой вершины полигона с самым низким значением координаты *Y* (точка *A* на рис. 7а).

2. Выбираются *k* точек в качестве возможных следующих вершин полигона, эти точки являются ближайшими соседями текущей вершины (рис. 7а, точки *B*, *C* и *D*; здесь *k*=3). В данном случае следующей вершиной выбирается точка *C*, поскольку ей соответствует максимальный угол правого поворота от горизонтальной линии, на которой лежит первая точка (точка *A*). Поскольку *C*, как и точка *A*, теперь является вершиной полигона, в дальнейшем она не рассматривается как возможный ближайший сосед.

3. Ближайшие к текущей вершине полигона *k* точек рассматриваются в качестве возможных следующих его вершин (рис. 7б, точки *B*, *D* и *E*). В этом случае вершиной становится такая точка, включение которой приводит к самому большому правому повороту и наибольшему углу между отрезками *p* и *q*, где *p* – отрезок между первой вершиной и текущей вершиной, *q* – отрезок между текущей вершиной и возможной следующей вершиной. Данным условиям удовлетворяет точка *E*. Процесс повторяется до тех пор, пока очередной выбранной вершиной не станет первая точка (точка *A*).



а) нахождение первой и второй вершин



б) нахождение последующих вершин

Рис. 7. Формирование вогнутой оболочки

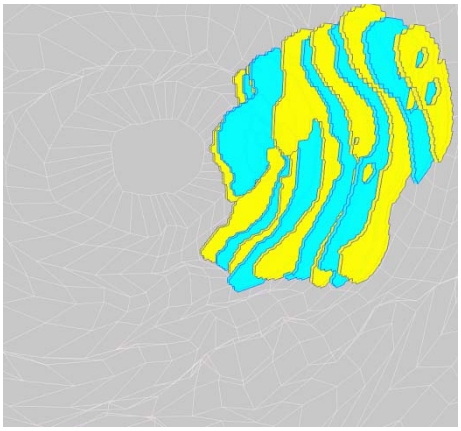


Рис. 8. Когнитивное отображение ишемического поражения мозга

Точки всех полученных вогнутых оболочек сортируются, чтобы в дальнейшем совместить все срезы в единую 3*D*-оболочку. Срезы выравниваются относительно области визуализации, так чтобы усредненный центр тяжести модели

мозга совпадал с центром области визуализации. Предложено визуализировать мозг крысы в виде сеточной модели с фиксированным шагом. Такие модели можно вращать в пространстве и масштабировать с помощью клавиатуры компьютера. Цветовое представление выбрано таким образом, чтобы минимально отвлекать пользователя программы от объектов, визуализируемых внутри мозга, в том числе скоплений стволовых клеток, областей ишемического поражения и т.д. [5].

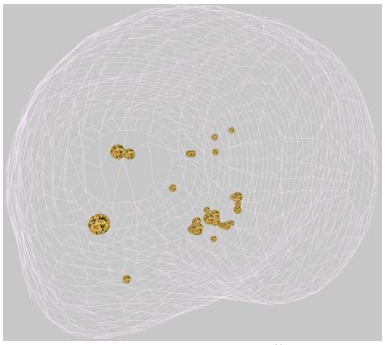
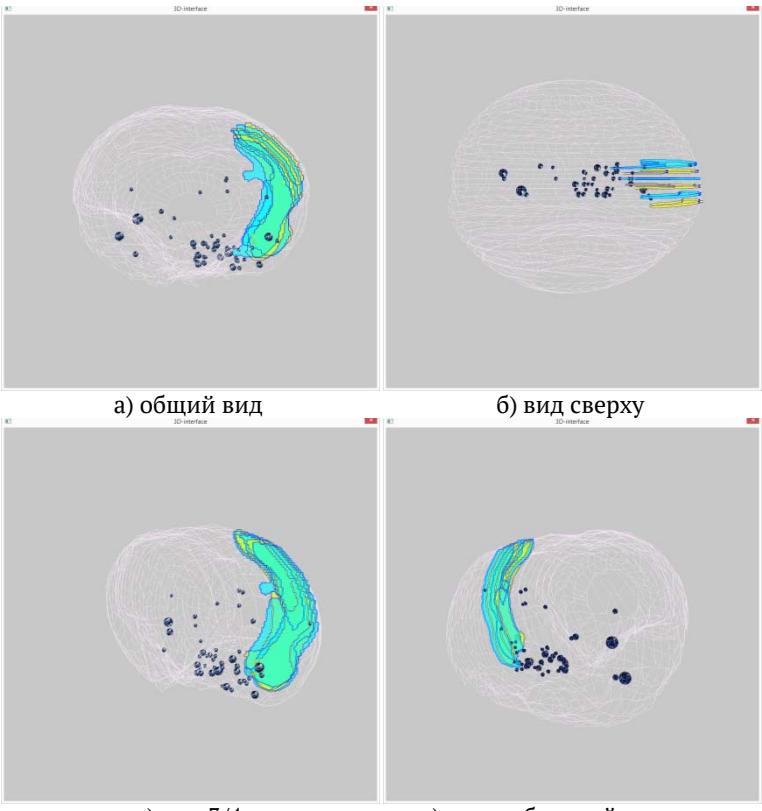


Рис. 9. Объемная модель скоплений стволовых клеток



а) общий вид б) вид сверху

в) вид 3/4 г) вид с обратной стороны

Рис. 10. Комбинированная 3D-визуализация

Построение совмещенных 3D-моделей. Задача построения 3*D*-моделей зон интереса имеет следующие особенности: на одном МРТ-срезе может находиться несколько зон ишемического поражения; для формализованного описания их поверхностей обычная триангуляция [1] не подходит из-за возможного наличия отверстий в зонах поражения. В связи с этим предложен специальный подход к решению задачи, состоящий из двух этапов.

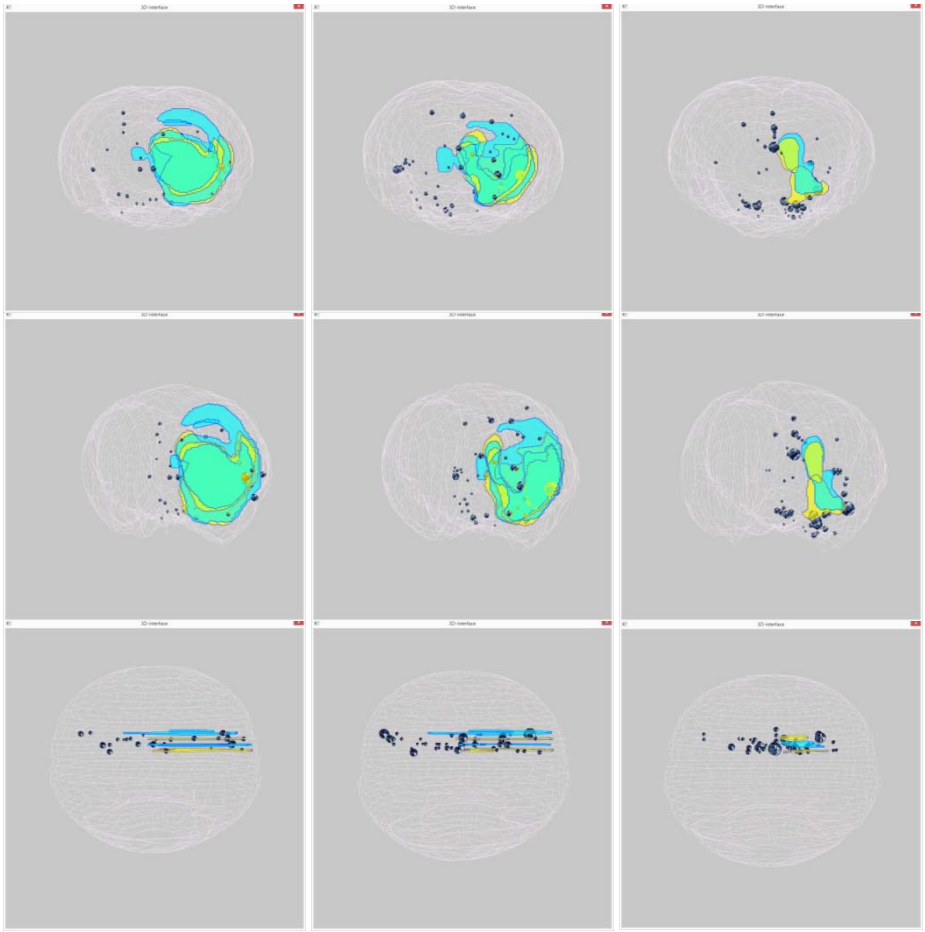
На первом этапе определяются все имеющиеся зоны поражения. Для этого используется следующий волновой алгоритм:

– прямоугольник, в который вписываются все зоны поражения, начинаем обходить по его границе, за один шаг просматривается одна точка; если точка границы является точкой фона и ранее не была помечена, то помечаем ее и осматриваем соседей, если какой-нибудь из них ранее не был помечен и является точкой фона, то помечаем эту точку и добавляем в список точек, подлежащих дополнительной проверке; после обхода границы переходим к списку точек для дополнительной проверки, повторяем процедуру с проверкой соседей итеративно до тех пор, пока список точек для дополнительной проверки не окажется пуст;

– точки, оказавшиеся без метки, являются либо точками областей поражения, либо отверстиями в этих областях; выполняется обход каждой точки изображения, если она без метки, то присваиваем точке идентификатор L:=1, помечаем ее и проверяем, есть ли рядом соседи без метки, если таковые есть, то также помечаем их идентификатором L и добавляем в список точек, у которых нужно проверить соседей; проверяем соседние точки, если они без метки, то помечаем; итеративно повторяем процедуру до тех пор, пока не останется непомеченных точек; увеличиваем L на 1, переходим к следующей точке изображения, если она не помечена, то повторяем алгоритм с обходом соседей, если же уже была помечена, то просто пропускаем и идем дальше;

– результат предыдущего шага – промаркированные области поражения, в которых необходимо найти отверстия; для этого используем тот же способ – просматриваем изображение, если точка помечена и является точ-

кой фона (в этой зоне нет ишемического поражения), то присваиваем ей идентификатор *K*:=1 и фиксируем, что она является точкой отверстия; как только волна прекратила распространение, увеличиваем *K* на 1 и переходим к следующей точке, если она является точкой фона и не была ранее проверена, то повторяем запуск волны; в противном случае точку пропускаем.



а) сразу после введения МСК б) через три дня после введения в) через 13 дней после введения

Рис. 11. Отслеживание тренда скоплений МСК и состояния ишемического поражения

На втором этапе, после того как были промаркированы все области поражения и отверстия в них, переходим к вычислению контуров и триангуляции. Для получения упорядоченных контуров используется детектор границ *Canny* с последующим построением невыпуклых оболочек по методу «*ConcaveHull*». Далее применяем триангуляцию Зейделя [9,11], состоящую из трех шагов: 1) разбиение многоугольника зоны поражения и многоугольников-отверстий в них на трапеции; 2) разделение трапеций на монотонные многоугольники с вспомогательными диагоналями; 3) триангуляция многоугольников с помощью жадного алгоритма, многократно отсекающего выпуклые углы [8]. Метод обеспечивает почти линейную зависимость времени вычислений от количества вершин. На вход алгоритма Зейделя подаются точки границы многоугольника (отдельной области ишемического поражения), упорядоченные по часовой стрелке. Обход начинается из точки, максимально близкой к верхнему левому углу области визуализации. Точки контуров отверстий упорядочены против часовой стрелки. Пример когнитивного отображения ишемического поражения, наложенный на 3*D*-модель мозга, показан на рис. 8.

3*D*-поверхности, с помощью которых визуализируются зоны поражения на отдельных срезах, строятся из множества полупрозрачных треугольников.

Объемная модель скоплений МСК строится на основе данных о расположении стволовых клеток на каждом срезе, размер визуализируемых сфер зависит от числа МСК в соответствующих скоплениях (рис. 9).

Комбинированная 3D-визуализация полученных результатов. Для исследования влияния имплантированных стволовых клеток на процесс лечения ишемического поражения используется режим комбинированной визуализации результатов обработки экспериментальных данных. На рис. 10 представлено совмещение зон ишемии и скоплений МСК, которое демонстрирует расположение зон интереса в мозге крысы сразу после введения стволовых клеток. Визуализация модели выполнена в разных ракурсах для получения более полной картины. Функционал интерфейса позволяет вращать модель в разных

плоскостях, что дает возможность детально рассмотреть и изучить положение объектов интереса.

Совмещенное представление зон интереса позволяет не только изучить текущее состояние мозга лабораторного животного, но и отследить динамику движения стволовых клеток в течение времени. На рис. 11 представлены ситуации сразу после введения МСК, через три дня и через 13 дней.

Здесь изображения приведены в различных ракурсах, подобранных оператором интерфейса для наилучшего отслеживания тенденции изменения состояния зон интереса и мозга в целом. Особо следует отметить, что интерпретация всех представленных результатов является прерогативой специалиста, т.е. врача-исследователя, являющегося основным пользователем разработанного интерфейса. Эта интерпретация лежит вне рамок настоящей работы.

Заключение. В работе предложена реализация универсального графического интерфейса врача-исследователя, направленная на решение научной проблемы автоматизации процессов интеллектуальной обработки данных МРТ для обнаружения существенной информации при изучении процессов ишемического поражения мозга и миграции трансплантированных МСК. Универсальный интерфейс, интегрирующий различные режимы обработки и визуализации данных томографа, позволяет врачам-исследователям оперативно осуществлять автоматический анализ потоков данных МРТ в реальном масштабе времени, углубленно и оперативно решать задачи поиска, выделения, когнитивной визуализации и изучения свойств областей интереса, включая ишемические поражения и пути миграции и хоуминга стволовых клеток с учетом анатомических особенностей мозга крысы.

UNIVERSAL INTERFACE OF THE DOCTOR-RESEARCHER FOR COGNITIVE VISUALIZATION AND INTELLECTUAL ANALYSIS OF TOMOGRAPHIC DATA IN COMBINED REGIMES

V.P. FRALENKO[*], M.V. KHACHUMOV[**], M.V. SHUSTOVA[*]

[*]*Aylamazyan Program Systems Institute of the Russian Academy of Sciences, 152021 Russia, Yaroslavl region, Pereslavl area, Veskovo village, Peter the First St., 4"a"*
[**]*Institute for Systems Analysis, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, 117312 Russia, Moscow, pr. 60-letiya Oktyabrya, 9*

Abstract. The article presents a universal graphical interface for supporting the research of doctors involved in the study and analysis of the behavior of mesenchymal stem cells introduced into the ischemic brain of a laboratory animal. The interface supports the function of cognitive visualization of zones of interest in 2D- and 3D-formats and a combined mode of processing and visualization of magnetic resonance imaging that provides simultaneous observation of the dynamics of brain ischemic damage and clusters of implanted mesenchymal stem cells. The mode of combined visualization of experimental data processing results (combines the results of image processing in the T2- and SWI-modes of the tomograph) is used to study the effect of implanted stem cells on the treatment of ischemic injury of laboratory animals. The proposed method of visualization is based on the wave algorithm for the primary allocation of zones, the Canny method for obtaining contours, the construction of non-convex hulls to bypass them, and the Seidel triangulation for forming surfaces with holes. The interface allows purposefully and qualitatively to solve tasks of search, selection, cognitive visualization and studying properties of interest areas, including ischemic brain lesions and migration pathways of transplanted stem cells. Experimental data obtained in the dynamics of the development of brain damage are presented.

Key words: image processing, graphical interface, magnetic resonance imaging, mesenchymal stem cells, ischemic disease, combined mode.

Авторы выражают благодарность к.м.н. Губскому Илье Леонидовичу (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) за предоставление экспериментальных данных.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке проектов РФФИ № 16-29-07116-офи_м и 17-29-07002-офи_м.

Литература

1. Скворцов А.В. Триангуляция Делоне и ее применение. Томск: Изд-во Томского университета, 2002. 128 с.

2. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Анализ инструментальных средств обработки и визуализации биомедицинских данных магнитно-резонансной томографии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №4. С. 307–315.

3. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Инструментальные средства автоматического поиска и визуализации зон интереса в данных МРТ для поддержки принятия решений врачей-исследователей // Искусственный интеллект и принятие решений. 2016. №4. С. 27–37.

4. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Выделение и когнитивная визуализация трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток на снимках магнитно-резонансной томографии // Искусственный интеллект и принятие решений. 2017. №3. С. 10–20.

5. Фраленко В.П., Шустова М.В. Программный комплекс для автоматического выделения, визуализации и расчета информативных характеристик областей интереса в биомедицинских данных МРТ // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 6-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/6-3.pdf (дата обращения: 17.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a058b7ad46157.73651513.

6. Canny J. A computational approach to edge detection // Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on. 1986. Vol. PAMI-8, No. 6. P. 679–698.

7. Cormen T.H., Leiserson C.E., Rivest R.L., Stein C. Introduction to algorithms (3rd ed.) // Massachusetts Institute of Technology: MIT Press, 2009. 1313 p.

8. Fournier A., Montuno D.Y. Triangulating simple polygons and equivalent problems // ACM Trans. on Graphics. 1984. No. 3. P. 153–174.

9. Liang W. Poly2Tri: Fast and Robust Simple Poly-

References

1. Skvorcov AV. Trianguljacija Delone i ee primenenie [Delaunay triangulation and its application]. Tomsk: Izd-vo Tomskogo universiteta; 2002. Russian.

2. Fralenko VP, Khachumov MV, Shustova MV. Analiz instrumental'nyh sredstv obrabotki i vizualizacii biomedicinskih dannyh magnitno-rezonansnoj tomografii (obzor literatury) [Analysis of instrumental means of biomedical data magnetic resonance imaging processing and visualization] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;4:307-15. Russian.

3. Fralenko VP, Khachumov MV, Shustova MV. Instrumental'nye sredstva avtomaticheskogo poiska i vizualizacii zon interesa v dannyh MRT dlja podderzhki prinjatija reshenij vrachej-issledovatelej [The tools for automatically finding and visualization of interest areas in the MRI data to support of medical researchers decision-making] // Iskusstvennyj intellekt i prinjatie reshenij. 2016;4:27-7. Russian.

4. Fralenko VP, Khachumov MV, Shustova MV. Vydelenie i kognitivnaja vizualizacija transplantirovannyh mezenhimal'nyh stvolovyh kletok na snimkah magnitno-rezonansnoj tomografii [Allocation and cognitive visualization of transplanted mesenchymal stem cells in images of a magnetic resonance tomography] // Iskusstvennyj intellekt i prinjatie reshenij. 2017;3:10-20. Russian.

5. Fralenko VP, Shustova MV. Programmnyj kompleks dlja avtomaticheskogo vydelenija, vizualizacii i rascheta informativnyh harakteristik oblastej interesa v biomedicinskih dannyh MRT [Program complex for automatic localization, visualization and calculation of informative characteristics of interest areas in biomedical data of MRI] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij, jelektronnyj zhurnal [internet]. 2017[cited 2017 Nov 17];4[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2017-4/6-3.pdf. DOI: 10.12737/article_5a058b7ad46157.73651513.

6. Canny J. A computational approach to edge detection. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on. 1986; PAMI-8(6):679-98.

7. Cormen TH, Leiserson CE, Rivest RL, Stein C. Introduction to algorithms (3rd ed.). Massachusetts Institute of Technology: MIT Press; 2009.

8. Fournier A, Montuno DY. Triangulating simple polygons and equivalent problems. ACM Trans. on Graphics. 1984;3:153-74.

9. Liang W. Poly2Tri: Fast and Robust Simple Poly-

gon Triangulation With/Without Holes by Sweep Line Algorithm. 2005. URL: http://sites-final.uclouvain.be/mema/Poly2Tri/ (дата обращения: 17.04.2018).

10. Moreira A., Yasmina M.S. Concave hull: A k-nearest neighbours approach for the computation of the region occupied by a set of points // Proceedings of 2nd International Conference on Computer Graphics Theory and Applications (GRAPP), 2007. P. 61–68.

11. Narkhede A., Manocha D. Fast Polygon Triangulation Based on Seidel's Algorithm. URL: http://gamma.cs.unc.edu/SEIDEL/ (дата обращения: 17.04.2018).

12. OpenCV library. URL: https://opencv.org/ (дата обращения: 17.04.2018).

13. The Concave Hull of a Set of Points. 2017. URL: https://www.codeproject.com/Articles/1201438/The-Concave-Hull-of-a-Set-of-Points (дата обращения: 17.04.2018).

gon Triangulation With/Without Holes by Sweep Line Algorithm. 2005. URL: http://sites-final.uclouvain.be/mema/Poly2Tri/ (data obrashhenija: 17.04.2018).

10. Moreira A, Yasmina MS. Concave hull: A k-nearest neighbours approach for the computation of the region occupied by a set of points // Proceedings of 2nd International Conference on Computer Graphics Theory and Applications (GRAPP); 2007.

11. Narkhede A, Manocha D. Fast Polygon Triangulation Based on Seidel's Algorithm. URL: http://gamma.cs.unc.edu/SEIDEL/ (data obrashhenija: 17.04.2018).

12. OpenCV library. URL: https://opencv.org/ (data obrashhenija: 17.04.2018).

13. The Concave Hull of a Set of Points. 2017. URL: https://www.codeproject.com/Articles/1201438/The-Concave-Hull-of-a-Set-of-Points (data obrashhenija: 17.04.2018).

Библиографическая ссылка:
Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Универсальный интерфейс врача-исследователя для когнитивной визуализации и интеллектуального анализа томографических данных в совмещенных режимах // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 242–250. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16107

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 251–257
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 251–257

УДК: 616.83 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16227

МЕТОД И НЕЧЕТКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.В. БЫКОВ*, Н.А. КОРЕНЕВСКИЙ*, С.Н. РОДИОНОВА*, Е.В. ЦЫМБАЛ**

**ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 50 лет Октября ул., д. 94, Курск, Курская обл., 305040, Россия*
***ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского», п. Новый, д. 1, городской округ Красногорск, Московская область, 143420, Россия, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru*

Аннотация. В работе рассматриваются вопросы повышения качества ведения пациентов с критической ишемией нижних конечностей за счет использования математических моделей прогнозирования направления и динамики развития исследуемой патологии.

Результаты исследований основываются на шестилетнем наблюдении за 400 пациентами с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, включая критическую ишемию нижних конечностей, переходящую в гангрену. В качестве математического аппарата была выбрана методология синтеза гибридных нечетких решающих правил, разработанная в Юго-Западном университете и опробованная на решении различных медицинских задач с аналогичной структурой данных.

В ходе разведочного анализа было отобрано восемь информативных признаков, в пространстве которых определено три класса состояний пациентов: положительная динамика; стабильное состояние; отрицательная динамика.

Для выделения этих классов состояний была получена нечеткая прогностическая модель с базовыми элементами в виде соответствующих функций принадлежности.

В ходе математического моделирования и статистических испытаний на контрольных репрезентативных выборках было показано, что уверенность в правильном прогнозировании по всем классам состояний превышает величину 0,85.

Ключевые слова: ишемические заболевания, нижние конечности, нечеткие решающие правила, математические модели.

Введение. *Критическую ишемию нижних конечностей* (КИНК) относят к одному из серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инвалидности и даже смерти. Одним из способов борьбы с этим заболеванием является точная и своевременная оценка состояния пациента и анализ динамики развития исследуемой патологии [2,9,11].

В работе [9] в качестве основных патогенетических механизмов прогрессирующего атеросклероза называют усиление прокоагулянтных и снижение антикоагулянтных свойств крови. Первую группу составляют гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия, гиперфункция тромбоцитов. Вторую группу характеризуют снижение защитной функции эндотелия, активность фибринолиза, естественных антикоагулянтов. Нарушение баланса контрагентов гемостаза приводит к стимуляции, как внутреннего, так и внешнего пути свертываемости крови и, как следствие, к тромбообразованию. Атеротромбоз микроциркуляторного русла, который зачастую сопровождает КИНК, приводит к таким фатальным осложнениям, как гангрена конечности [9]. Для успешной работы с проблемами, порождаемыми КИНК в лечебную тактику должны включаться антиагрегатные, антикоагулянтные, антитромботические компоненты, однако для определения рациональной схемы выбора указанных лечебных процедур, необходимо как можно точнее прогнозировать риск возникновения тромботических осложнений, чтобы избежать нежелательной гипокоагуляции, которая в свою очередь может приводить к блокаде микроциркуляции.

Цель исследования – получение математических моделей, позволяющих с достаточной точностью прогнозировать направление развития ишемических процессов, что в свою очередь позволит выбирать адекватные схемы лечебно-оздоровительных мероприятий.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являются больные с КИНК, имеющие различные стадии заболевания на основании анализа состояния которых решалась задача синтеза решающих правил прогнозирования динамики развития КИНК.

С математической точки зрения задача прогнозирования динамики развития КИНК относится к классу плохоформализуемых задач для решения которых целесообразно использовать технологию мягких вычислений, и, в частности теорию нечеткой логики принятия решений [3-6,12-14].

Учитывая положительный опыт решения задач прогнозирования, ранней и дифференциальной диагностики со структурой данных аналогичной решаемой в данной работе [2,7,8,10] в качестве математического аппарата была выбрана методология синтеза гибридных нечетких решающих правил разработанная на кафедре биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета [3-6,12-14].

В соответствии с общими рекомендациями по синтезу гибридных нечетких моделей на первом этапе исследований формируется группа высококвалифицированных экспертов состав которой подбирается в соответствии с рекомендациями принятыми в квалиметрии. Согласованность действий экспертов проверялась по коэффициенту конкордации *W*. В результате было отобрано восемь высококвалифицированных экспертов с*W*=0,91, что позволило сделать вывод об их способности квалифицированно решать поставленные перед ними задачи.

С целью поиска рационального состава информативных признаков, выбора и оценки эффективности прогностических моделей и схем лечения в течение пяти лет (2011,...,2016 гг.) было организовано наблюдение за больными поликлиники БМУ КОКБ № 1. Под наблюдением находились 400 больных с *хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей* (ХОЗАНК). Группу контроля составили 150 здоровых доноров.

Общими *критериями включения* в группу наблюдения являлись:

1. Наличие у пациента ХОЗАНК с *хронической ишемией нижних конечностей* (ХИНК) 2-4 степени по А.В. Покровскому;
2. Возраст пациентов от 30 до 85 лет;
3. Наличие не менее двух курсов безрезультативного лечения *хирургического отделения* (ХО) по месту жительства (ЦРБ, ГБ);
4. Наличие *атеросклероза* (А) других жизненно важных регионов: *сердце* (С), *головной мозг* (ГМ) на фоне *атеросклероза нижних конечностей* (АсНК), требующих коррекции в настоящее время;
5. Наличие обязательного поражения магистральных *артерий нижних конечностей* (АНК);
6. Должны быть обязательно пациенты нереконструктабельной группы (критерии разделения по В.А. Лазаренко) [2].
7. Наличие информированного согласия на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.

Критериями исключения являлись отсутствие хотя бы одного из критериев включения.

Наибольшее количество больных страдало *атеросклерозом нижних конечностей* (АНК), что составило до 60% всех обследованных больных или 240 человек. Наибольший клинический интерес представляет группа больных, у которых ХОЗАНК сопровождается ХИНК 3-4 степени с КИНК (300 человек); среди которых 80% больных ХОЗАНК с КИНК страдают АНК и СД, а 20% приходится на тромбангиит и болезнь или синдром Рейно.

Несмотря на этиопатогенез КИНК в итоге развиваются тяжелые расстройства микроциркуляции.

В ходе разведочного анализа, являющегося составной частью первого этапа синтеза, экспертами было отобрано шесть признаков характеризующих гемостаз пациентов:

– X_1 – протромбиновый индекс;
– X_2 – гомоцистеин;
– X_3 – фибриноген;
– X_4 – активированное частичное протромбиновое время;
– X_5 – *D*-димер;
– X_6 – тромбоциты.

По этому набору признаков эксперты предложили прогноз развития КИНК определить следующим набором классов состояний:

– положительная динамика (класс $\omega_П$);
– стабильное состояние (класс $\omega_С$);
– отрицательная динамика (класс $\omega_О$).

Используя технологию Делфи, экспертам была поставлена задача по шкале [0,...,1] оценить информативность I_i каждого из признаков X_i.

Усредненные результаты экспертного оценивания приведены в табл. 1.

Таблица 1

Экспертная оценка информативности признаков

Xi	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6
I_i	0,32	0,22	0,38	0,57	0,35	0,25

Для объективизации оценки информативности, учитывая латентную (скрытую) природу между вводимыми признаками и динамикой развития заболевания, было принято использовать теорию измерения латентных переменных с моделью Г. Раша, реализуемую пакетом *RUMM 2020* [1,8,15]. В ходе обработки этим пакетом было выяснено, что все 6 признаков адекватны модели Г. Раша и могут характеризовать динамику развития ишемической болезни нижних конечностей, которая в количественном выражении определяется прогностической уверенностью в развитии КИНК (*PUR*).

С математической точки зрения выбранная система признаков характеризуется четкими шкалами, в то время как *PUR* является классической нечеткой категорией. Причем каждый из признаков X_i добавляет уверенность в том, что у пациента наблюдается положительная динамика исследуемого заболевания. В этих условиях согласно рекомендациям [3,6,8,15] в качестве модели оценки динамики развития КИНК пациента была выбрана модифицированная накопительная функция Е. Шортлифа [5,7,8,10,12-14].

Базовым понятием в выбранной разновидности модели Е. Шортлифа является функция принадлежности к классу ω_ℓ с базовой переменной, определяемой по шкале $X_i - \mu_{\omega\ell}(X_i)$. В предлагаемой работе в качестве класса ω_ℓ выбрано понятие «положительная (улучшение состояния) динамика развития заболевания» – $\omega_{ПД}$.

На втором этапе синтеза на основе рекомендаций [3,6,8,13] была получена система соответствующих функций принадлежности аналитические выражения для которых имеют вид:

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_1) = \begin{cases} 0,1, если\ x_1 < 20; \\ 0,005\,x_1, если\ 20 \le x_1 < 60; \\ 0,3, если\ 60 \le x_1 < 80; \\ 0,3 - 0,0006(x_1 - 80)^2, если\ 80 \le x_1 < 130; \\ 0,00006(x_1 - 180)^2, 130 \le x_1 < 180; \\ 0, если\ x_1 \ge 180. \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_2) = \begin{cases} 0,2 - 0,0025\,(x_2 - 20)^2, если\ 0 < x_2 \le 40; \\ 0,0025\,(x_2 - 60)^2, если\ 40 < x_2 \le 60; \\ 0, если\ x_2 > 60, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_3) = \begin{cases} 0,04x_3 + 0,3, если\ x_3 < 2,5; \\ 0,4, если\ 2,5 \le x_3 < 3,5; \\ -0,047\,x_3 + 0,565, если\ 3,5 \le x_3 < 12; \\ 0, если\ x_3 \ge 12, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_4) = \begin{cases} 0,55, если\ x_4 < 10; \\ -0,0023\,x_4 + 0,573, если\ 10 \le x_4 < 250; \\ 0, если\ x_4 \ge 250, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_5) = \begin{cases} -0,000006\,x_5 + 0,3, если\ x_5 < 50000; \\ 0, если\ x_5 \ge 50000, \end{cases}$$

$$\mu_{\omega_{ПД}}(x_6) = \begin{cases} -0,00125\,x_6 + 0,25, если\ x_6 < 2000; \\ 0, если\ x_6 \ge 2000. \end{cases}$$

На третьем этапе синтеза выбирается, агрегатор функций принадлежности вида:

$$PUR(q+1) = PUR(q) + \mu_{\omega_{ПД}}(x_{i+1})[1 - PUR(q)] \quad (1)$$

где q – номер итерации; $PUR\,(1) = \mu_{\omega ПД}\,(X_1)$.

На четвертом этапе синтеза на базовой переменной *PUR* для выделенных трех классов состояний определены три классификационные функции принадлежности: отрицательная динамика с функцией принадлежности $\mu_0(PUR)$; стабильное состояние с функцией принадлежности$\mu_C(PUR)$; положительная динамика $\mu_П(PUR)$.

Аналитически эти функции принадлежности описываются выражениями вида:

$$\mu_0(\mathrm{PUR}) = \begin{cases} 1, если\ \mathrm{PUR} < 0,3; \\ 1 - 50(\mathrm{PUR} - 0,3)^2, если\ 0,3 \le \mathrm{PUR} < 0,4; \\ 50(\mathrm{PUR} - 0,5)^2, если\ 0,4 \le \mathrm{PUR} < 0,5; \\ 0, если\ \mathrm{PUR} \ge 0,5; \end{cases}$$

$$\mu_C(\mathrm{PUR}) = \begin{cases} 0, если\ \mathrm{PUR} < 0,3; \\ 50(\mathrm{PUR} - 0,3)^2, если\ 0,3 \le \mathrm{PUR} < 0,4; \\ 1 - 50(\mathrm{PUR} - 0,5)^2, если\ 0,4 \le \mathrm{PUR} < 0,6; \\ 50(\mathrm{PUR} - 0,7)^2, если\ 0,6 \le \mathrm{PUR} < 0,7; \\ 0, если\ \mathrm{PUR} \ge 0,7; \end{cases}$$

$$\mu_{П}(\mathrm{PUR}) = \begin{cases} 0, \textit{если}\ \mathrm{PUR} < 0,5; \\ 50(\mathrm{PUR} - 0,5)^2, \textit{если}\ 0,5 \le \mathrm{PUR} < 0,6; \\ 1 - 50(\mathrm{PUR} - 0,7)^2, \textit{если}\ 0,6 \le \mathrm{PUR} < 0,7; \\ 1, \textit{если}\ \mathrm{PUR} \ge 0,7; \end{cases}$$

В соответствии с рекомендациями [6,8,13] о классификации по классу динамики развития КИНК $КД_{\ell}$ принимается по величине максимального значения $\mu_{\ell}(PUR)$ то есть:

$$КД_{\ell} = \max\{\mu_0(PUR), \mu_C(PUR), \mu_{П}(PUR)\} \quad (2)$$

Результаты математического моделирования показывают, что прогностическая уверенность в правильном принятии решения превышает 0,9, что является хорошим результатом для исследуемого класса задач.

Результаты и их обсуждение. Решающие правила (1) и (2) в соответствии с технологией мягких вычислений синтезируются, опираясь на опыт и интуицию высококвалифицированных экспертов, которые хотя и превосходят иногда по количественным показателям принятия решений «работу» формальных моделей, но при возможности требуют проведения соответствующих статистических испытаний.

С целью объективизации проверки качества работы полученных решающих правил нами в 2011 году были проведены измерения информативных признаков у всех обследуемых с расчетом *PUR* и определением $КД_{\ell}$. В соответствии с рекомендациями [6,8,13] для выбранных классов отрицательная динамика (ω_0), стабильное состояние (ω_C), положительная динамика ($\omega_П$) были определены межклассовые пороги срабатывания решающего правила (2) на уровне 0,4 и 0,6 соответственно с фиксацией результатов прогнозирования. Через 5 лет с использованием данных объективного контроля эксперты определили людей с отрицательной, положительной и стабильной динамикой по отношению к КИНК. Это позволило сравнить результаты прогноза пятилетней давности с текущим фактическим состоянием пациентов. Для получения количественных характеристик результатов сравнения эксперты отобрали по 100 человек с текущим установленным классом состояний и относительно каждого из классов состояний выделили по 100 пациентов альтернативных классов ω_A, в которые не входят объекты исследуемых классов.

По результатам распределения количества правильных и ошибочных «срабатываний» решающих правил (1) и (2) были рассчитаны такие показатели качества классификации как: *диагностическая чувствительность* (ДЧ); *диагностическая специфичность* (ДС); *прогностическая значимость положительных* ($ПЗ^+$) и *отрицательных* ($ПЗ^-$) результатов и диагностическая эффективность (табл. 2).

Таблица 2

Качество классификации решающих правил

ПК / Классы	ДЧ	ДС	$ПЗ^+$	$ПЗ^-$	ДЭ
$\omega_П$	0,93	0,91	0,91	0,93	0,92
ω_C	0,86	0,87	0,86	0,86	0,86
ω_0	0,95	0,91	0,91	0,95	0,93

Примечание: ПК – показатели качества; ДЧ=ИП/n_r (r=*П,С.О*); ДС=ЛО/n_A; ДЭ=(ИП+ЛО)/(n_r+ n_A); ИП – истинно положительный результат, численно равный количеству людей исследуемого класса состояний ω_r правильно классифицируемых решающим правилом; ЛО – и ложно-отрицательный результат, численно равный количеству людей альтернативного класса состояний ω_A правильно классифицируемых решающим правилом; ω_A – альтернативный класс, не содержащий пациентов с точно установленным классом ω_r относительно которого рассчитываются показатели качества

Анализ табл. 2 показывает, что качество прогнозирования по всем классам динамики КИНК превышает 0,85, а по классу ω_0 – 0,9, что позволяет рекомендовать предлагаемые решающие правила в медицинскую практику.

В ходе проведенных исследований по получению математических моделей прогнозирования динамики развития КИНК был выбран адекватный математический аппарат исследования – метод синтеза гибридных нечетких решающих правил в сочетании с теорией измерения латентных переменных с моделью Г. Раша. С использованием выбранного аппарата получена нечеткая модель прогноза уверенность в развитии КИНК, по шкале которой определены три прогностических класса: положительная динамика; стабильное состояние; отрицательная динамика.

В результате математического моделирования и статистических испытаний было показано, что для всех прогнозируемых классов динамики развития КИНК уверенность в правильном принятии решений превышает 0,85, что является хорошим результатом для прогностических задач.

В ходе проводимых исследований было установлено, что полученные решающие правила с диагностической эффективностью 0,93 достоверно дифференцируют пациентов с высоким тромбогенным риском и вне зоны риска позволяя подбирать адекватную тактику коррекции выявляемых агрессивных элементов. Ориентируясь на выделяемые прогностические классы целесообразно в выбираемые схемы лечения вводить соответствующие контрагентные медикаментозные составляющие: антиагреганты (клопидогрель), сулодексид, НМГ, антиагреганты + НМГ + солкосерил, что позволяет снизить количество ампутаций при КИНК на 65% и для 80% больных обеспечить социальную адаптацию с выполнением желаемых функций.

Полученные математические модели следует использовать в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов как в виде программного обеспечения смартфонов и планшетных компьютеров так и в составе мощных систем поддержки принятия решений, включая телемедицинские системы.

THE METHOD AND FUZZY MODEL OF ASSESSMENT OF DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

A.V. BYKOV[*], N.A. KORENEVSKII[*], S.N. RODIONOVA[*], E.V. TSYMBAL[**]

[*]South-Western State University, 50years Oktyabrya St., 94, Kursk, Kursk region, 305040, Russia
[**]3 Central military clinical hospital named after A. A. Vishnevsky, v. New, house 1, Krasnogorsk city district, Moscow region, 143420, Russia, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

Abstract. The paper deals with the issues of improving the quality of management of patients with critical lower limb ischemia through the use of mathematical models of predicting the direction and dynamics of the pathology under study.

The results of the study are based on a six-year follow-up of 400 patients with chronic obliterating diseases of the lower limb arteries, including critical lower limb ischemia, passing into gangrene. The methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules, developed at the Southwest University and tested on the solution of various medical problems with a similar data structure, was chosen as a mathematical apparatus.

During the exploratory analysis, eight informative features were selected, in the space of which three classes of patients ' States were determined: positive dynamics; stable state; negative dynamics.

To distinguish these classes of States, a fuzzy predictive model with the basic elements in the form of the corresponding membership functions was obtained.

In the course of mathematical modeling and statistical tests on control representative samples it was shown that the confidence in the correct prediction for all classes of States exceeds the value of 0.85.

Key words: ischemic diseases, lower limbs, fuzzy decision rules, mathematical models.

Литература

1. Бойцов А.В., Лазурина Л.П., Кореневская С.Н., Шуткин А.Н. Применение теории измерения латентных переменных для формирования пространства информативных признаков в задачах оценки функционального состояния человека // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2014. №6(57). С. 52–58.

2. Емельянов С.Г., Кореневский Н.А., Быков А.В. Прогнозирование степени тяжести развития ишемического процесса в сердце, головном мозге и

References

1. Bojcov AV, Lazurina LP, Korenevskaya SN, SHutkin AN. Primenenie teorii izmereniya latentnyh peremennyh dlya formirovaniya prostranstva informativnyh priznakov v zadachah ocenki funkcional'nogo sostoyaniya cheloveka [Application of the theory of measurement of latent variables for formation of space of informative signs in problems of an assessment of a functional state of the person]. Izvestiya YUgo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie. 2014;6(57):52-8. Russian.

2. Emel'yanov SG, Korenevskij NA, Bykov AV. Prognozirovanie stepeni tyazhesti razvitiya ishemicheskogo processa v serdce, golovnom mozge i nizh-

нижних конечностях на основе нечетких моделей // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. №9. С. 4–9.

nih konechnostyah na osnove nechetkih modelej [Prediction of the severity of the ischemic process in the heart, brain and lower limbs based on fuzzy models]. Biomedicinskaya radioehlektronika. 2016;9:4-9. Russian.

3. Кореневский Н.А. Проектирование систем принятия решений на нечетких сетевых моделях в задачах медицинской диагностики и прогнозирования // Телекоммуникации. 2006. №6. С. 25–31.

3. Korenevskij NA. Proektirovanie sistem prinyatiya reshenij na nechetkih setevyh modelyah v zadachah medicinskoj diagnostiki i prognozirovaniya [Proektirovanie sistem prinyatiya reshenij na nechetkih setevyh modelyah v zadachah medicinskoj diagnostiki i prognozirovaniya]. Telekommunikacii. 2006;6:25-31. Russian.

4. Кореневский Н.А. Принципы и методы построения интерактивных систем диагностики и управления состоянием здоровья человека на основе полифункциональных моделей: автореф. дисс. д.т.н. Санкт Петербург, 1993. 32 с.

4. Korenevskij NA. Principy i metody postroeniya interaktivnyh sistem diagnostiki i upravleniya sostoyaniem zdorov'ya cheloveka na osnove polifunkcional'nyh modelej [Principles and methods of construction of interactive systems of diagnosis and management of human health on the basis of multifunctional models] [dissertation]. Sankt Peterburg (Leningrad region); 1993. Russian.

5. Кореневский Н.А., Артеменко М.В., Провоторов В.Н., Новикова Л.А. Метод синтеза нечетких решающих правил на основе моделей системных взаимосвязей для решения задач прогнозирования и диагностики заболеваний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, № 4. С. 881–886.

5. Korenevskij NA, Artemenko MV, Provotorov VN, Novikova LA. Metod sinteza nechetkih reshayushchih pravil na osnove modelej sistemnyh vzaimosvyazej dlya resheniya zadach prognozirovaniya i diagnostiki zabolevanij [Method of synthesis of fuzzy decision rules based on models of system relationships for solving problems of disease prediction and diagnosis]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2014;13(4):881-6. Russian.

6. Кореневский Н.А., Разумова Н.А. Синтез коллективов гибридных нечетких моделей оценки состояния сложных систем // Наукоемкие технологии. 2014. Т. 15, №12. С. 31–40.

6. Korenevskij NA, Razumova NA. Sintez kollektivov gibridnyh nechetkih modelej ocenki sostoyaniya slozhnyh sistem [The synthesis of hybrid ensembles of fuzzy models for the assessment of complex systems]. Naukoemkie tekhnologii. 2014;15(12):31-40. Russian.

7. Кореневский Н.А., Серебровский Н.А., Коптева В.И., Говорухина Н.А. Прогнозирование и диагностика заболеваний, вызываемых вредными производственными и экологическими факторами на основе гетерогенных моделей. Курск: Изд-во Курск. гос. с.-х. ак, 2012. 231 с.

7. Korenevsky ON, Serebrovsky ON, Kopteva VI, govorukhina ON. Prediction and diagnosis of diseases caused by harmful industrial and environmental factors based on heterogeneous models. Kursk: publishing house of the Kursk. GOS. p. AK; 2012. Russian.

8. Кореневский Н.А., Шуткин А.Н., Горбатенко С.А., Серебровский В.И. Оценка и управление состоянием здоровья обучающихся на основе гибридных интеллектуальных технологий: монография. Старый Оскол: ТНТ, 2016. 472 с.

8. Korenevskij NA, SHutkin AN, Gorbatenko SA, Serebrovskij VI. Ocenka i upravlenie sostoyaniem zdorov'ya obuchayushchihsya na osnove gibridnyh intellektual'nyh tekhnologij: monografiya [Assessment and management of health status of students on the basis of hybrid intelligent technologies: monograph]. Staryj Oskol: TNT; 2016. Russian.

9. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых ста-

9. Savel'ev VS, Koshkin VM, Karalkin AV. Patogenez i konservativnoe lechenie tyazhelyh stadij obliti-

дий облитирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: Руководство для врачей: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 216 с.

ruyushchego ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej: Rukovodstvo dlya vrachej: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo» [Pathogenesis and conservative treatment of severe stages of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries: guidelines for physicians: Medical information Agency LLC»]; 2010. Russian.

10. Серегин С.П., Воробьева С.П., Кореневская С.Н. Математические модели прогнозирования и профилактики рецидивов инфарктов миокарда в реабилитационном периоде: монография. Курск: Юго-Зап. гос. ун-т., 2015. 166 с.

10. Seregin SP, Vorob'eva SP, Korenevskaya SN. Matematicheskie modeli prognozirovaniya i profilaktiki recidivov infarktov miokarda v reabilitacionnom periode: monografiya [Mathematical models of prediction and prevention of recurrence of myocardial infarction in the rehabilitation period: monograph]. Kursk: YUgo-Zap. gos. un-t.; 2015. Russian.

11. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. 464 с.

11. Sosudistaya hirurgiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod redakciej VS Savel'eva, AI Kirienko [Vascular surgery. National leadership. Short edition. Edited by sun Saveleva, AI Kiriyenko]. Moscow: GEHOTAR – Media; 2014. Russian.

12. Шуткин А.Н., Федянин В.В., Кореневская С.Н. Проектирование баз знаний медицинских экспертных систем с использованием коллективов нечетких правил // Информационные проекты в медицине и педагогике. Материалы международной научно-практической конференции, 2014. С. 61–64.

12. SHutkin AN, Fedyanin VV, Korenevskaya SN. Proektirovanie baz znanij medicinskih ehkspertnyh sistem s ispol'zovaniem kollektivov nechetkih pravil [Design of knowledge bases of medical expert systems using teams of fuzzy rules]. Informacionnye proekty v medicine i pedagogike. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 2014. Russian.

13. Korenevskiy N.A. Application of Fuzzy Logic for Decision- Making in Medical Expert Systems // Biomedical Engineering. 2015. Vol. 49, Issue 1. P. 46–49.

13. Korenevskiy NA. Application of Fuzzy Logic for Decision- Making in Medical Expert Systems. Biomedical Engineering. 2015;49(1):46-9.

14. Korenevsky N.A., Gorbatenko S.A., Krupchatnikov R.A., Lukashov M.I. Design of network-based fuzzy knowledge bases for medical decision-making support systems // Biomedical Engineering. 2009. Vol. 43, № 4. P. 187–190.

14. Korenevsky NA, Gorbatenko SA, Krupchatnikov RA, Lukashov MI. Design of network-based fuzzy knowledge bases for medical decision-making support systems. Biomedical Engineering. 2009;43(4):187-90.

15. Korenevskiy N.A., Gadalov N.A., Korovin E.N., Serebrovskiy V.I. Assessment of Ergonomics of Biotechnical Systems Using Shortliffe Fuzzy Models // Biomedical engineering. 2013. Vol. 47, № 4. P. 173–176.

15. Korenevskiy NA, Gadalov NA, Korovin EN, Serebrovskiy VI. Assessment of Ergonomics of Biotechnical Systems Using Shortliffe Fuzzy Models. Biomedical engineering. 2013;47(4):173-6.

Библиографическая ссылка:
Быков А.В., Кореневский Н.А., Родионова С.Н., Цымбал Е.В. Метод и нечеткая модель оценки динамики развития критической ишемии нижних конечностей // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 251–257. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16227.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 258–264

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 258–264

УДК: 611.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16260

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОЭМУЛЯТОРОВ В МЕДИЦИНЕ И ПСИХОФИЗИОЛОГИИ

Н.А. ФУДИН[*], В.Е. ЯКУНИН[**], В.В. ПОЛУХИН[***], С.В. ГРИГОРЬЕВА[****]

[*]ФГБОУ НУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»,
ул. Белорусская, д. 14, г. Тольятти, Самарская обл., 445020, Россия
[***]ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет, ул. Ак. Павлова, д. 1, г. Самара, 443011, Россия
[****]ООО «КБ “АССА”», ул. Энергетиков, д. 22, офис 706, г. Сургут, ХМАО-Югра, 628412, Россия

Аннотация. На сегодня задача системного синтеза (отыскание параметров порядка – главнейших диагностических признаков в медицине) остается неформализованной и нерешенной. Однако, в 80-х гг. XX-го века были открыты новые алгоритмы обучения нейроэмуляторов и нейро-ЭВМ в целом, которые существенно ускорили процесс настройки искусственных нейросетей. В настоящем сообщении вводятся два новых принципа работы нейро-ЭВМ в виде многократных реверберацій, повторений настройки нейро-ЭВМ, и задания хаотических весов w_{io} диагностических признаков нейроэмуляторов. Эти принципы резко изменяют возможности работы нейросети в диагностике различий выборок параметров гомеостаза человека на Севере РФ, когда выборки статистически не различаются для различных гомеостазов. Введение этих принципов резко повышает возможности нейро-ЭВМ в клинической медицине и физиологии. Представлены характерные примеры из области физиологии человека (на примере широтных перемещений школьников с севера на юг и обратно). Использование нейроэмуляторов в режиме бинарной классификации при реализации этих двух принципов (с реверберацией и хаосом начальных весов w_{io} диагностических признаков x_i) обеспечивает решение задачи системного синтеза – отыскание параметров порядка x_i^* из всех x_i $(i=1,2,\ldots,m)$, т.е. переход от размерности m (числа m этих диагностических признаков x_i) к числу n ($n<<m$). Сейчас в медицине все базируется на стохастике (что ошибочно), а решение задачи идентификации параметров порядка (системного синтеза) не формализовано не только в медицине, но и в биологии в целом.

Ключевые слова: реверберации, хаос параметров, системный синтез, нейронный компьютер.

Введение. Применение искусственных *нейросетей* – НЭВМ (нейро-ЭВМ или их аналогов для НЭВМ – *нейроэмуляторов*) в медицине, психологии, физиологии и экологии человека наталкивается на серьезные трудности. После 1980-го года, когда В.А. Охонин в г. Красноярске предложил алгоритм *back propagation* в медицине и биологии, резко сократилось время на вычисления с помощью НЭВМ. Но проблемы широкого применения НЭВМ в биомедицине остаются нерешенными. НЭВМ остается недооцененным инструментом в работе врача, биолога, физиолога, психолога, т.е. любых практиков или экспериментаторов. Для клиницистов (врачей), а также для психологов, которые работают с различными выборками параметров x_i, описывающих гомеостаз организма человека как в норме, так и при патологии, очень часто возникают задачи по идентификации наиболее важных диагностических признаков x_i. Эти признаки x_i входят в общий вектор $x=x(t)=(x_1, x_2,\ldots, x_m)^T$,описывающий параметры психологического или физиологического гомеостаза организма человека [15,17,18,20,21] как в нормогенезе, так и при патологии [1,3,4,6,12,13].

Слабое использование НЭВМ в медицине, физиологии и психологии человека заключается как в недооценке возможностей НЭВМ, так и в узких диапазонах их применения. Сейчас у медиков и психологов нет полного понимания реальности возникновения неопределенностей 1-го и 2-го типов при анализе различных получаемых выборок в ходе медицинского наблюдения за пациентом или при изучении параметров гомеостаза у людей, находящихся в разных физиологических условиях. Речь идет, в первую очередь, о гомеостазе *кардиореспираторной системы* (КРС) – одной из главных *функциональных систем организма человека* (ФСО) и *нервно-мышечной системы* – НМС. Работа этих ФСО существенно определяется работой нейросетей мозга [13,14,16,18,19,22], которые демонстрируют хаос *электроэнцефалограмм* (ЭЭГ) [3,4,6,12,13,21].

Напомним, что неопределенность 1-го типа возникает, когда биосистема находится в разных гомеостатических состояниях H_1 и H_2 (т.е. $H_1 \neq H_2$), а ее выборки x_i не показывают существенных статистических различий между этими H_1 и H_2. С другой стороны, неопределенность 2-го типа возникает, когда мы у одного и того же человека (в неизменном состоянии) получаем подряд разные статистические функции $f(x_i)$, т.е. выборки не совпадают (в одинаковом гомеостазе, т.е. при $H_1=H_2$) в j-м и j+1-м измерениях. Эти две соседние выборки (в любых j-х и j+1-х измерениях) демонстрируют разные статистические функции распределения $f_j(x_i)$, т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с вероятностью $p \geqslant 0{,}95$.

Объекты и методы исследования. Шесть параметров КРС исследовались у группы девочек (жителей ХМАО-Югры) в возрасте 7-12 лет, которые перевозились в весенний период из г. Сургута (за сутки средняя температура воздуха $t\,^{o}{}_{1}= -15^{o}C$) в г. Туапсе (оздоровительный лагерь «Юный Нефтяник»). Измерение этих 6-ти x_i ($i=1,2,...,6$) – диагностических признаков (параметров КРС) производилось с помощью программно–аппаратного комплекса «Элокс-1», который обсчитывает 16 параметров КРС. Регистрацию этих x_i производили за пять минут, т.е. было получено не менее 300 точек (значений x_i) по всем 16-ти параметрам x_i ($i=1,2,...,m$) КРС. В настоящем исследовании использовались только некоторые показатели *нейровегетативной системы* (НВС), в частности: x_1 – *SIM* – показатель активности симпатического отдела вегетативной системы (у.е.); x_2 – *PAR* – показатель активности парасимпатического отдела (у.е.); x_3 – *SDNN* – стандарт отклонения измеряемых *кардиоинтервалов* – КИ (мс); x_4 – *INB* – индекс напряжения (по Р.М. Баевскому); x_5 – *SSS* – число ударов сердца в минуту; x_6 – SpO_2 – уровень оксигенации крови (уровень оксигемоглобина), x_7 – КИ, длительность кардиоинтервала в мсек.

В результате выполненных измерений были получены наборы выборок x_i, которые сравнивались между собой в четырех точках измерений: 1-я точка – до приезда, 2-я точка – по приезду, 3-я точка – перед отъездом из Туапсе, 4-я точка – по возвращению в г. Сургут. Все эти 4-е набора выборок x_i (по семь выборок в каждом наборе из 4-х) статистически сравнивались между собой (попарно, по критерию Ньюмана-Келсо). При этом использовалась программа *Statistica.10*. Работа выполнялась в рамках расчета критерия Вилкоксона, т.к. в 4-х точках сравнивалась одна и та же группа испытуемых. Попарное сравнение выборок каждого x_i обеспечивало регистрацию статистического совпадения этих двух выборок x_i (т.е. возникала возможность их отнесения (этих двух выборок x_i) к одной генеральной совокупности) или такая возможность отсутствовала и эти две выборки x_i не являлись статистически сходными (они статистически различаются) [5,7-11,17].

Если выборки совпадали, то это означает, что по этому диагностическому признаку x_i гомеостазы H_1 и H_2 (или другие пары H_2 и H_3 и т.д.) статистически не различаются, т.е. $H_1=H_2$. В этом случае, например, можно сделать вывод, что широтные перемещения (или лечебные мероприятия) не оказали никаких воздействий на организм. В таком случае мы говорим о возникновении неопределенности 1-го типа (выборки статистически не различаются, но гомеостазы не совпадают, $H_1 \neq H_2$ и т.д.) [2-4,18].

При возникновении неопределенности 1-го типа мы используем НЭВМ (точнее, аналог НЭВМ – нейроэмулятор *NeuroPro*), который в режиме бинарной классификации обеспечивал разделение выборок по всем x_i. В самом начале нового алгоритма мы применяли к НЭВМ два подхода. Во-первых, с помощью ЭВМ мы моделировали реверберации искусственных нейросетей мозга (многократные повторения реверберацией одной и той же задачи разделения выборок). Во-вторых, на каждой такой единичной итерации (решение задачи бинарной классификации) мы из хаотического интервала (0,1) выбирали значение начальных параметров *Wio* весов признаков x_i. Это означает, что НЭВМ на каждой итерации не могла находиться в неизменном состоянии, она повторно (и хаотически) изменяла *Wio*. Эти оба принципа работы НЭВМ полностью моделировали работу реальной нейросети мозга. В целом, нейроэмулятор в режиме реверберацией и хаоса реализовал новые примеры работы реальных нейросетей мозга, т.к. всегда ЭЭГ демонстрировали хаос и реверберации (нет dx/dt=0).

Результаты и их обсуждение. Группа девочек во всех четырех состояниях (при парных сравнениях 6-ти параметров x_i КРС) демонстрировала устойчиво многочисленное совпадение выборок x. Иными словами, мы четко регистрируем неопределённость 1-го типа при широтных перемещениях. Поскольку нас интересует оценка эффективности проводимых ле-

чебно-оздоровительных мероприятий в комплексе «Юный Нефтяник» (г. Туапсе), то мы сейчас выполнили сравнение именно в 3-х точках регистрации, т.е. приезд, после лечения (точка 3) и по прибытию в г. Сургут (точка 4).

В табл. 1 представлены результаты статистического сравнения основных параметров x_i для группы девочек (30 человек). Отсюда следует, что многие x_i показывают статистические совпадения выборок x_i, т.к. для таких выборок мы имеем критерий Вилкоксона p>0,05. Такие выборки совпадают, но оказывается, что гомеостазы H_2, H_3, H_4 будут разные. Для проверки такого утверждения мы использовали нейроэмулятор (*NeuroPro*) в режиме n=50 итераций – повторений задачи разделения выборок. При этом на каждом шаге итерации мы брали в качестве начальных параметров весов w_{io} признаков хаотические значения (из равномерного распределения на интервале *Wio* (0,1)). Отметим, что только H_3 и H_4 даст 2 признака с отличием (p<0,05).

Таблица 1

Критерий Вилкоксона для парных сравнений интегрально-временных параметров x_i в шестимерном фазовом пространстве состояний (m=6) параметров ССС девочек (n=30) при широтных перемещениях в 4-х связанных выборках (p<0,05 для разных выборок)

Группы сравнения	Уровни значимости p для признаков x_i					
девочки	*SIM*	*PAR*	*SSS*	*SDNN*	*INB*	S_PO_2
2 и 3	0,26	0,11	0,09	0,20	0,19	**0,03**
2 и 4	0,85	0,79	0,46	0,65	0,69	0,68
3 и 4	**0,02**	0,12	**0,02**	0,11	0,27	0,78

Хаос и реверберации обеспечили многократное разделение всех выборок x_i, которые статистически не различались. Была решена задача раскрытия неопределенности 1-го типа, когда статистические гомеостазы H_2, H_3, H_4 не различаются (см. табл.1), а с помощью искусственной нейросети (нейроэмулятора) мы можем разделить выборки x_i для всех этих пар сравнений (H_1 с H_2 и H_3 с H_4). Результаты 50-ти повторений разделения выборок H_2 и H_3 представлены в виде диаграммы (рисунка) распределения всех весов w_i для признаков x_i. Очевидно, что некоторые x_i имеют доминирующий характер (их среднее <w_i> по всем 50-ти итерациям больше 0,5, т.е. <w_i>>0,5). Имеются x_i с небольшими значениями <w_i> [4,13,14,16,18].

Результаты ранжирования для этих пар сравнения всех этих x_i (их весов w_i) представлены в сводной табл. 2 именно для сравнения гомеостазов H_2 и H_3. Аналогичные результаты (но с другими <w_i>) были получены для сравнения H_3 и H_4, что тоже представлено в табл. 2. В целом, нейроэмулятор в режиме n-кратных повторов решения задачи бинарной классификации (разделения H_k и H_g – двух разных гомеостазов) четко в итоге представляет и задачу (ее решение) ранжирования признаков x_i для всех пар сравнения x_1 – *SIM* является параметром порядка. Например, для пары сравнения H_2 и H_3 параметры порядка – это x_1 (w_1=0,78) и x_5 (w_5=0,89). Однако в паре H_3 и H_4 уже x_5 имеет низкое значение (w_5=0,46).

Таблица 2

Расчёт весовых коэффициентов w_i для шести признаков (параметров) x_i ССС школьников при широтных перемещениях (девочки) в режиме многих n итераций (n≤50)

Расчеты итераций по выборкам (N≥50)	Веса w_i признаков x_i после N=50 итераций НЭВМ					
n=50 j=(1,..., 50)	x_1 *SIM*	x_2 *PAR*	x_3 *SSS*	x_4 *SDNN*	x_5 *INB*	x_2 *SPO2*
2 и 3	0,78	0,63	0,27	0,65	0,89	0,25
3 и 4	0,98	0,34	0,34	0,50	0,46	0,29

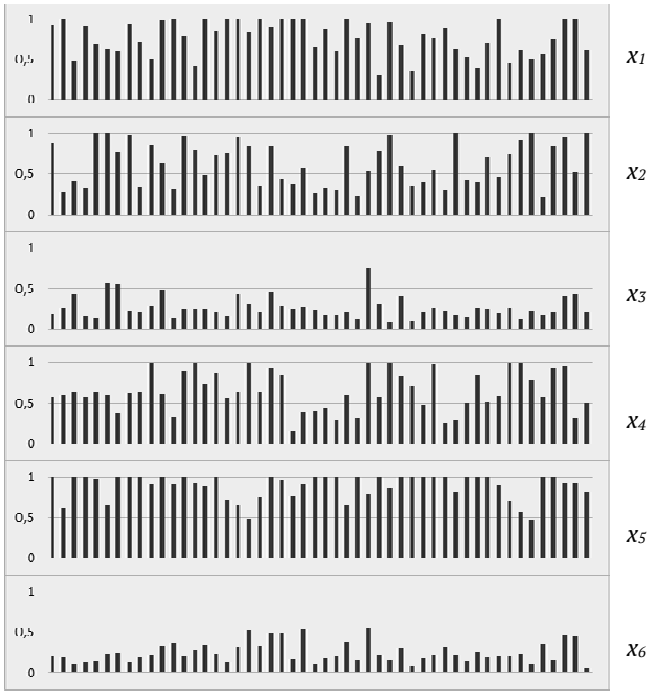


Рис. Диаграмма распределения весов w_i признаков x_i состояния ССС девочек во 2-ом и 3-ем измерениях для каждого j-того обучения (метод градиентного спуска) искусственной нейронной сети (j=1,.., 50), при хаотическом начальном «встряхивании» w_{i0}∈(0,1) из равномерного распределения

Отметим, что ранжирование w_i признаков x_i обеспечивает решение задачи системного синтеза. В этом случае, из многих динамических признаков x_i мы выбираем x_i^*, где i=1, 2, ..., n, при $n<<m$. Этот системный синтез обеспечивает нам понижение размерности m фазового пространства состояний, т.е. выбор главных диагностических признаков x_i^*. До настоящего времени эта задача не формализована и не решена математически в медицине [4,9,10,13-18,20,21]. Изменения весов w_i при 50-ти итерациях НЭВМ представлены на рисунке, где столбики – веса w на i-й итерации.Доказательность реальности неопределенности 1-го и 2-го типов в медицине и психологии резко изменяет общий подход в применении статистических методов во всех науках о живом. Очевидно, что методы стохастики не могут дать положительных результатов из-за непрерывного хаоса выборок x_i. Использование НЭВМ существенно изменяет ситуацию – теперь можем решать и задачи системного синтеза [5,7-11,17,20,22].

Подчеркнем, что нейроэмулятор (НЭВМ) в режиме реверберацией и хаоса реально воспроизводит эвристическую работу мозга. В режиме минимума информации (а у нас еще имеются и ошибки со стороны стохастики – она не показывает статистических различий по всем x_i между двумя различными гомеостазами!) мы можем получить реальные различия между выборками x_i, но с позиции новых методов *теории хаоса-самоорганизации*. До настоящего времени это выполнить было невозможно в рамках функционального анализа и стохастики [1,3-9,11-14,19,22].

Выводы:

1. В биомедицине и психофизиологии возникают задачи, когда выборки из разных гомеостазов (H_1 и H_2) статистически совпадают. Такую ситуацию мы обозначаем как неопределенность 1-го типа. Ее решение в рамках современной науки невозможно, т.е. статистика делает ошибки.

2. Применение нейроэмуляторов (и НЭВМ) в режиме работы реальных нейросетей мозга, т.е. в режиме реверберации и хаоса, приводит к разделению (установлению различий) между выборками x_i для двух, якобы одинаковых, гомеостазов H_2 и H_3. В режиме реверберацией и хаоса мы можем получить разделение (различие) двух гомеостазов (у нас – для группы обследуемых). Подчеркнем, что эта процедура применима как для группы, так и для отдельного человека. В последнем случае мы переходим к индивидуализированной медицине.

3. Одновременно при этом решается и задача системного синтеза – ранжирование признаков и нахождение параметров порядка – x_i^*. До настоящего времени эта задача в общем виде не решена. Она моделирует эвристическую деятельность мозга (работу врача) и она не решается в рамках современной науки.

THE USE OF NEURONAL EMULATORS IN MEDICINE AND PSYCHOPHYSIOLOGY

N.A. FUDIN*, V.E. YAKUNIN**, V.V. POLUHIN***, S.V. GRIGORIEVA****

**FSBEI SI Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia*
***FSBEI HE Toliatty State University, 14, Belorusskaya St., Toliatty, Samara region, 445020, Russia*
****FSBEI HPE Samara State University, 1, Ac. Pavlov St., Samara, 443011, Russia*
*****LLC «CB "ASSA"», 22, Energetikov St., office 706, Surgut, HMAO-Ugra, 628412, Russia*

Abstract. At the moment, the task of system synthesis has no solution and formalization (search for order parameters - the main diagnostic features in medicine). However, in the 1980 of the 20th century, new algorithms for learning neural emulators and a neural computer were discovered. These discoveries significantly accelerated the process of setting up artificial neural networks. In this article, two new principles of the work of neural computer are introduced in the form of multiple reverberations, repetitions of setting up a neural computer, and setting chaotic weights w_{io} of diagnostic signs of neural emulators. These principles dramatically change the possibilities for the operation of the neural network in diagnosing differences in the sampling of parameters of human homeostasis in the Russian North (samples are not statistically different for different homeostasis). In addition, the introduction of these principles dramatically improves the capabilities of neural computer in clinical medicine and physiology. The report presents typical examples

from the field of human physiology (on the example of latitudinal movements of pupils from north to south and back). The use of neural emulators in the binary classification mode in the implementation of these two principles (reverberation and chaos of the initial weights w_{io} of diagnostic features x_i) provides a solution to the problem of system synthesis - search for order parameters x_i * from all x_i *(i = 1,2, ..., m),* i.e. transition from the dimension *m* (the number m of these diagnostic features x_i) to the number *n* (n << m). Now medicine is based on stochastics (this is a mistake). Also, the solution of the task of identifying order parameters (system synthesis) is not formalized not only in medicine, but also in biology in general.

Key words: reverberation, chaos of parameters, systemic synthesis, neural computer.

Работа выполнена по гранту РФФИ № 18-47-860001 «Разработка вычислительной системы для идентификации параметров тремора при стресс-воздействиях в психофизиологии».

Литература

1. Белощенко Д.В., Курманов И.Г., Самсонов И.Н., Чертищев А.А. Оценка параметров электромиограмм в условиях стресс-реакции // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 5–13. DOI: 10.12737/article_5aaa6efd4225c4. 47888817.

2. Буданов В.Г., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Эволюция понятия гомеостаза в рамках трех парадигм: от организма человека к социумам и биосфере Земли // Complexity. Mind. Postnonclassic. 2015. № 2. С. 55–65.

3. Еськов В.В. Возможности термодинамического подхода в электромиографии // Вестник кибернетики. 2017. № 4. С. 109–111.

4. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity:* монография. Тула: изд-во ТулГУ, 2016. 372 с.

5. Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Феномен статической нестабильности в системах секреции типа 3: Complexity // Техническая физика. 2017. Т. 62, №. 11. С. 1611–1616.

6. Еськов В.В., Дудин Н.А., Горбунова Д.С., Мороз О.А. Межаттракторные расстояния вектора ВСР у хирургических больных // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 37–44. DOI: 10.12737/article_5aaa6dcbb9fb10.61118128.

7. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В. Хаотическая динамика параметров нейромышечной системы и проблемы эволюции Complexity // Биофизика. 2017. Т. 62, № 6. С. 961–

References

1. Beloshchenko DV, Kurmanov IG, Samsonov IN, CHertishchev AA. Ocenka parametrov ehlektromiogramm v usloviyah stress-reakcii [Estimation of parameters of the EMG in terms of the stress-response]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:5-13. DOI: 10.12737/article_5aaa6efd4225c4. 47888817. Russian.

2. Budanov VG, Hadarcev AA, Filatova OE, Popov YUM. EHvolyuciya ponyatiya gomeostaza v ramkah trekh paradigm: ot organizma cheloveka k sociumam i biosfere Zemli [Evolution of the concept of homeostasis within three paradigms: from the human body to the societies and the earth's biosphere]. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2015;2:55-65. Russian.

3. Es'kov VV. Vozmozhnosti termodinamicheskogo podhoda v ehlektromiografii [Possible thermodynamic approach to electromyography]. Vestnik kibernetiki. 2017;4:109-11. Russian.

4. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirova-nie gomeostaza i ehvolyucii complexity: mo-nografiya [Mathematical modelling of homeos-tasis and the evolution of complexity: the mo-nograph]. Tula: izd-vo TulGU; 2016. Russian.

5. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

6. Es'kov VV, Dudin NA, Gorbunova DS, Moroz OA. Mezhattraktornye rasstoyaniya vektora VSR u hirurgicheskih bol'nyh [Megafactories the distance vector of HRV in surgical patients]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:37-44. DOI: 10.12737/article_5aaa6dcbb9fb10.61118128. Russian.

7. Es'kov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Haoticheskaya dinamika parametrov nejromyshechnoj sistemy i problemy ehvolyucii Complexity [Chaotic dynamics of the neuromuscular system

966.

8. Еськов В.М., Гудков А.Б., Баженова А.Е., Козупица Г.С. Параметры тремора у женщин с различной физической подготовкой в условиях Севера России // Экология человека. 2017. № 3. С. 38–42.

9. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторений», открытого Н.А. Бернштейном // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 143–150.

10. Еськов В.М. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Горбунов Д.В., Ильяшенко Л.К. Энтропия Шеннона в исследовании стационарных режимов и эволюция сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2017. Т. 72, № 3. С. 309–317.

11. Еськов В.М. Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция представлений о гомеостазе: Детерминизм, стохастика и хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 809–820.

12. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: изд-во ООО «Потро-принт», 2017. 388 с.

13. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем: монография / Под ред. А.А. Хадарцева, Г. С. Розенберга. Тула: изд-во ООО «ТППО», 2017. 596 с.

14. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. №. 1. С. 3–17.

15. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальное изучение выборок статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Вестник экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 2. С. 115–117.

16. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К., Еськов В.В., Миненко И.А. Экспериментальные исследования хаотической динамики биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках

and the problems of evolution Complexity]. Biofizika. 2017;62(6):961-6. Russian.

8. Es'kov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupica GS. Parametry tremora u zhenshchin s razlichnoj fizicheskoj podgotovkoj v usloviyah Severa Rossii [Tremor parameters in women with different physical training in the North of Russia]. EHkologiya cheloveka. 2017;3:38-42. Russian.

9. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vohmina YUV. Formalizaciya ehffekta «Povtorenie bez povtorenij», otkrytogo N.A. Bernshtejnom [Formalization of the "Repetition without repetition" effect opened by N. Ah. Bernstein.]. Biofizika. 2017;62(1):143-50. Russian.

10. 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.

11. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochasticsand Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

12. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticheskikh sistem: monografiya [Complexity: chaos of homeostatic systems: monograph]. Pod red. G.S. Rozenberga. Samara: izd-vo OOO «Potro-print»; 2017. Russian.

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

14. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

15. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

16. Zilov VG, Hadarcev AA, Ilyashenko LK, Es'kov VV, Minenko IA. EHksperimental'nye issledovaniya haoticheskoj dinamiki biopotencialov myshc pri razlichnyh staticheskih nagruzkah [Experimental studies

// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 400–403.

of chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(4):400-3. Russian.

17. Ильяшенко Л.К., Баженова А.Е., Берестин Д.К., Григорьева С.В. Хаотическая динамика параметров треморограмм в условиях стресс-воздействий // Российский журнал биомеханики. 2018. Т. 22, № 1. С. 62–71.

17. Il'yashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigor'eva SV. Haoticheskaya dinamika parametrov tremorogramm v usloviyah stress-vozdejstvij [Chaotic dynamics of tremorogramm parameters under stress effects]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2018;22(1):62-71. Russian.

18. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Филатова Д.Ю., Мнацаканян Ю.В., Особенности поведения параметров сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 45–51. DOI: 10.12737/article_5aaa6e6c9be127. 70940497.

18. Miroshnichenko IV, Grigorenko VV, Filatova DYU, Mnacakanyan YUV. Osobennosti povedeniya parametrov serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov pri shirotnyh peremeshcheniyah // Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:45-51. DOI: 10.12737/article_5aaa6e6c9be127.70940497. Russian.

19. Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Колосова А.И., Макеева С.В. Анализ параметров памяти учащихся в зависимости от типа латерализации головного мозга с позиций методов теории хаоса-самоорганизации // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 31–36. DOI: 10.12737/article_5aaa6d44234482.37608624

19. Filatov MA, Filatova DYU, Kolosova AI, Makeeva SV. Analiz parametrov pamyati uchashchihsya v zavisimosti ot tipa lateralizacii golovnogo mozga s pozicij metodov teorii haosa-samoorganizacii [Analysis of students ' memory parameters depending on the type of brain lateralization from the standpoint of chaos theory-self-organization methods]. Slozhnost'. Razum. Po-stneklassika. 2018;1:31-6. DOI: 10.12737/article_5aaa6d44234482.3760862. Russian.

20. Филатова Д.Ю., Веракса А.Н., Берестин Д.К., Стрельцова Т.В. Стохастическая и хаотическая оценка нейромускулярной системы человека в условиях охлаждения // Экология человека. 2017. № 8. С. 15–20.

20. Filatova DYU, Veraksa AN, Berestin DK, Strel'cova TV. Stohasticheskaya i haoticheskaya ocenka nejromuskulyarnoj sistemy cheloveka v usloviyah ohlazhdeniya [Stochastic and chaotic neuromusculares evaluation of the system in terms of the cooling]. EHkologiya cheloveka. 2017;8:15-20. Russian.

21. Филатова О.Е., Еськов В.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Феномен статистической нестабильности и оценка произвольных и непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 3. С. 224–232.

21. Filatova OE, Es'kov VV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Fenomen statisticheskoj nestabil'nosti i ocenka proizvol'nyh i neproizvol'nyh dvizhenij cheloveka [The phenomenon of statistical instability and evaluation of arbitrary and involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(3):224-32. Russian.

22. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работниц нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, № 7. С. 46–51.

22. Filatova OE, Majstrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennyh ehlektromagnitnyh polej na dinamiku serdechno-sosudistyh sistem rabotnic neftegazovogo kompleksa [Influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of oil and gas industry workers]. EHkologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

Библиографическая ссылка:
Фудин Н.А., Якунин В.Е., Полухин В.В., Григорьева С.В. Использование нейроэмуляторов в медицине и психофизиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 258–264. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16260

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 265–274
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 265–274

УДК: 796.01:612 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16261

ПРИНЦИП НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ БИОСИСТЕМ В ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ

В.В. ПОЛУХИН[*], В.Е. ЯКУНИН[**], О.Е. ФИЛАТОВА[***], С.В. ГРИГОРЬЕВА[***]

[*] *ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет, ул. Ак. Павлова, д. 1, г. Самара, 443011, Россия*
[**]*ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», ул. Белорусская, д. 14, г. Тольятти, Самарская обл., 445020, Россия*
[***]*ООО «КБ “АССА”», ул. Энергетиков, д.22, оф. 706, г. Сургут, ХМАО-Югра, 628412, Россия*

Аннотация. Детальное изучение гипотезы Н.А. Бернштейна «о повторении без повторений» приводит к эффекту Еськова-Зинченко. В этом эффекте наблюдается непрерывное и хаотическое изменение статистических функций распределений *f(x)* выборок треморограмм, получаемых от одного испытуемого в неизменном гомеостазе в режиме непрерывных повторений регистраций. При этом матрицы парных сравнений выборок таких (якобы одинаковых) треморограмм показывают не более 4-5% совпадения пар сравнения, а возможность получения подряд двух одинаковых выборок не превышает вероятность $p<0{,}01$ (и менее, в зависимости от испытуемого). В этой связи предлагается аналог принципа неопределенности Гейзенберга (из квантовой механики), в котором накладываются ограничения на сопряженные координаты (у нас это реальная координата $x_1(t)$ – положение конечности по отношению к датчику и ее скорость $x_2(t)=dx_1/dt$). Вводится понятие квазиаттрактора и представлена оценка состояния испытуемых (с хорошей физической подготовкой), которым предлагается стандартная физическая нагрузка (груз *F=3H* на испытуемую конечность). Показывается различная реакция испытуемых на это стандартное воздействие в виде различных размеров квазиаттракторов для всех 15-ти серий (по 15 повторов регистрации треморограмм) испытаний для каждого состояния испытуемого (т.е. в каждой серии рассчитывалось и усреднялось 225 квазиаттракторов для регистрируемых треморограмм у каждого испытуемого). Вводится понятие неопределенности 2-го типа для сложных биосистем (*complexity*).

Ключевые слова: тремор, квазиаттрактор, неопределенность 2-го типа, эффект Еськова-Зинченко.

Введение. В 1997 г. основоположник термодинамики неравновесных систем И.Р. Пригожин [29] представил итоговый труд своей жизни. В этой работе он попытался ввести глобальную неопределенность в описании сложных биосистем (*complexity* в его определении) [28,29]. Однако в этой выдающейся работе он ограничил неопределенность биосистем только невозможностью использовать в их описании функциональный анализ. Фактически, речь идет о границе традиционного математического функционального анализа в описании *complexity*. В последнем мы полностью согласны и неоднократно показывали [1,3,5,6,22,23,25,27,34], что любая динамика процесса (сейчас идет речь о биомеханике) имеет исторический характер (процесс прошел, но повторить его мы в принципе не можем детерминистски). Это сейчас составляет основу новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [2,7,8,13,15,16,17,19,21].

Однако И.Р. Пригожин в этой монографии (и в целом ряде других своих публикаций) дальше стохастики не пошел, его определенность остановилась на стохастике: функциях распределения *f(x)* и динамическом хаосе Лоренца. Как показали наши исследования за последние 30 лет реальная динамика биосистем перешла и границы стохастики, и границы детерминированного хаоса Лоренца-Арнольда [2,7-9,11-13,15-21,24]. В действительности мир живых систем не может оцениваться не только функциональным анализом, но и в рамках стохастических моделей [9,11,18,24]. Наши последние работы в области физики и математики нестабильных систем [9-12,14,18,24] демонстрируют (и доказывают) отсутствие статистической устойчивости в динамике поведения биомеханических систем [2,8-12,14,15,18,20,21, 24,27,34,35] и любых других гомеостатических систем, которые составляют основу любого многоклеточного организма [4,26,29,30]. Более

того, отсутствует возможность применения динамического хаоса в описании *complexity* (на чем настаивает *M. Gell-Mann*) [2,7,8,13,16,17, 19,21].

Целью настоящего исследования является введение биологического аналога принципа неопределенности Гейзенберга, как метода расчета $x_i(t)$, в биомеханику и физиологию *нервно-мышечной системы* (НМС) и демонстрация его (метода) работы на примере эффекта Еськова-Зинченко (статистической неустойчивости параметров треморограмм при многократных измерениях постурального тремора у одного испытуемого в двух разных гомеостазах).

Организация и методы исследования. В данном исследовании представлены результаты многократных регистраций *треморограмм* (ТМГ) у каждого из 15-ти испытуемых (женщины, средний возраст 31 год), которые регулярно занимаются спортом (не ниже 1-го взрослого разряда и стаж этих занятий не менее 10-и лет). Эти спортсмены регулярно (не менее 3-х раз в неделю) занимаются физическими упражнениями (не менее 1-го часа, и более). Регистрация постурального тремора осуществлялась с помощью измерительного комплекса на базе токовихревых датчиков и металлической пластины, которая жестко крепится к пальцу испытуемого. Данный измерительный комплекс был уже ранее описан нами [1,2,6-8,13,16,17,21], он имеет высокую точность регистрации движений (погрешность измерения координаты $x_1(t)$ не менее 0,01 мм, а частотный диапазон охватывает от 0 Гц до 1000 Гц включительно).

Период T-квантования регистрируемых ТМГ – T=0,01 сек (с помощью аналогово-цифрового преобразователя, что снижает верхнюю границу регистрации $x_1(t)$ по частоте, но и этих 100 Гц вполне достаточно, т.к. в наших исследованиях амплитудно-частотные характеристики тремора не выходили за пределы 1-20 Гц) и в каждом файле ТМГ мы имеем не менее 500 точек для первой фазовой координаты $x_1(t)$. По специальной (зарегистрированной в РОСАПО) программе мы рассчитывали скорость изменения $x_1(t)$ в виде $x_2(t)=dx_1/dt$ и строили фазовые портреты в координатах вектора $x(t)=(x_1,x_2)^T$ для всех ТМГ, полученных в каждом измерении. Всего для каждого испытуемого, находящегося в одном (неизменном) состоянии (гомеостазе), мы строили 225 фазовых портретов для 15-ти серии экспериментов с 15-ю повторами регистрации выборок ТМГ в каждой такой серии (по 500 точек в каждой такой выборке ТМГ для одного испытуемого). В этом случае мы одновременно проверяем гипотезу Н.А. Бернштейна «о повторении без повторений» и доказываем эффект Еськова-Зинченко [2,7,8,13, 16,17,19,21,22,25] в биомеханике (который сейчас мы распространяем и на различные другие биосистемы [5,13,15,16,18,19,20]).

Количественные критерии изменения гомеостаза НМС, как и других *функциональных систем организма* (ФСО) человека, нами были представлены ранее в ряде публикаций [3,5,6,7,13,15,16,17,19,20,22]. Кратко опишем методику расчета эволюции гомеостаза НМС. Количественный критерий эволюции основан на выходе нового *квазиаттрактора* $(КА)_2$ за пределы исходного $КА_1$ ($КА_2$ должен покинуть $КА_1$ в ФПС) или при двукратном (и более) изменении объема (у нас сейчас это площади S) $КА_2$ по отношению к исходному $КА_1$. Именно это демонстрируется в наших исследованиях на конкретных примерах с испытуемыми, находящимися в различных физических условиях (т.е. различных гомеостазах). Отметим, что моделирование такой статистической неустойчивости можно осуществить только в рамках *компратментно-кластерной теории биосистем* (ККТБ), которая была разработана в 80-90-х гг. XX века [3,5,6,16].

В качестве изменений таких физических условий мы предлагаем испытуемым груз весом $F=3H$, который крепится к пальцу (с пластиной), и который существенно изменял всю биомеханическую систему. До некоторого времени критерием таких изменений традиционно в стохастике были статистические функции $f(x)$ получаемых выборок ТМГ или их *спектральных плотностей сигнала* (СПС), или их *автокорреляции* – $A(t)$. Все эти статистические характеристики у нас рассчитывались для всех испытуемых – для $f(x)$, СПС, $A(t)$, и при этом мы получали хаотический калейдоскоп их значений [2,4,9,11,12,14,18,22, 24,26,30]. Тогда возникает главная проблема всего естествознания (и биомеханики в частности): какие из этих характеристик и функций брать, что мы вообще использовали в биологии и медицине до настоящего времени?

Разовые (уникальные) выборки и их статистические характеристики? Ответы на эти вопросы мы демонстрируем в наших полученными результатами исследований с позиции новой ТХС [2,5,6,8-12,14,15,18,20-25,27,31-34].

Таблица 1

Пример матрицы парного сравнения треморограмм испытуемого БАЕ (без нагрузки, число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (значимость *p*<0,05, число совпадений k_1=4)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		,00	,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	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	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	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
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	0,77
11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	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		0,68	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	0,68		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00	

Таблица 2

Пример матрицы парного сравнения спектральной плотности треморограмм испытуемого БАЕ (без нагрузки, число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (значимость *p*<0,05, число совпадений k_3=29)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,10	0,35	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08
2	0,00		0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,11	0,07	0,52	0,10	0,98	0,00	0,00
3	0,00	**0,07**		0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,01	0,76	0,55	0,01	0,31	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	**0,10**	0,00	0,00	0,00		0,50	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33
6	**0,35**	0,00	0,00	0,00	**0,50**		0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,92
7	0,01	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03		0,00	0,02	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,43
8	0,00	0,01	**0,30**	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,69	0,21	0,00	0,11	0,01	0,00
9	0,00	**0,11**	0,01	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00		0,03	0,14	0,97	0,21	0,00	0,00
10	0,00	**0,07**	**0,76**	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,69**	0,03		0,57	0,02	0,36	0,16	0,00
11	0,00	**0,52**	**0,55**	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,21**	**0,14**	**0,57**		0,09	0,48	0,01	0,00
12	0,00	**0,10**	0,01	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	**0,97**	0,02	**0,09**		0,29	0,00	0,00
13	0,00	**0,98**	**0,31**	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,11**	**0,21**	**0,36**	**0,48**	**0,29**		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	**0,16**	0,01	0,00	0,00		0,00
15	**0,08**	0,00	0,00	0,00	**0,33**	**0,92**	**0,43**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Результаты и их обсуждение. Мы не можем повторить произвольно две выборки ТМГ подряд, как относящиеся к одной генеральной совокупности, не только в рамках сравнений статистических функций распределения *f(x)*, т.е. в виде $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ для любых *j*-х и *j*+1–х выборок, но мы не можем произвольно получить и две одинаковые СПС таких двух выборок. В качестве иллюстрации этого тезиса приводим матрицу сравнения 15-ти выборок ТМГ у спортсмена, где представлено число *k*=4 пар совпадений (статистических, т.е. такие две выборки можно отнести к одной генеральной совокупности) выборок k_{1j} (*j*=1, 2, ..., 15) без нагрузки (а k_{2j}=8 с нагрузкой *F*=3*H*). Речь идет в целом о 15-ти матрицах пар сравнения ТМГ у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе H_1) исходно с F_1=0, а затем с F_2=3*H*, где тоже рассчитывались 15 матриц парных выборок ТМГ [2,8,9,11,12,14,18,24].

Это означает, что если мы 15 раз подряд у одного и того же испытуемого, находящегося в одинаковом гомеостазе G_1 (его организм якобы без изменений), получим 15 выборок ТМГ, то для этих 15-ти выборок ТМГ мы можем рассчитать одну матрицу парных сравнений выборок (табл. 1). Затем мы повторяем такие серии *j*-раз (*j*=1,..., 15) и получим сначала 15 матриц для F_1=0, и затем 15 матриц для F_2=3*H* (и так для каждого испытуемого, по 30 серий – матриц парных сравнений выборок, подобных табл. 1, где k_1=4). Результат общего расчета таких повторов для каждого испытуемого всегда дает $k_2j>k_{1j}$. Далее, для этих ТМГ мы рассчитывали СПС, и автокорреляции *A(t)*. Оказалось, что эти 15 СПС будут тоже демонстрировать статистическую неустойчивость (СПС и статистических функций $f_j(x_i)\neq f_{j+1}(x_i)$). Для матрицы, аналогичной табл. 1, но с нагрузкой F_2=3*H* мы получили k_2=8 (k_2=2k_1). Однако, для СПС и *A(t)* значения k_3 и k_4 (для этих же выборок ТМГ) дают более высокие значения (но всегда меньше 50%).

В качестве примера из одной серии (из 15-ти ТМГ), полученных у одного испытуемого мы представляем матрицу парных сравнений выборок СПС (см. табл. 2). В такой матрице парные сравнения СПС обычно дают число *k* статистических пар, которые можно отнести к одной генеральной совокупности не более 30% (от общего числа независимых пар сравнения СПС 105 пар). В табл. 2 представлен пример одной из 15-ти таких матриц для испытуемого БАЕ в

спокойном состоянии (без нагрузки), здесь для СПС k_3=29.

Аналогичные расчеты и проверки парных сравнений были выполнены для автокорреляций *A(t)* для всех 15-ти серий, состоящих из 15-ти выборок ТМГ, которые приблизительно демонстрируют такую же картину. В качестве характерного примера это представлено в табл. 3 для той же выборки 15-ти ТМГ у того же испытуемого БАЕ. Это наибольшее значение k_4=41 из всех 15-ти серий сравнения *A(t)*. Таким образом, не только статистические функции хаотически изменяются и их $f_j(x_i)\neq f_{j+1}(x_i)$, но и СПС, автокорреляции *A(t)* для таких выборок ТМГ тоже будут показывать статистическую неустойчивость. Выборки ТМГ получаются уникальными (произвольно неповторимыми) для одного испытуемого, находящегося в одном гомеостазе *G*1. Получить подряд совпадение двух (соседних) выборок (их статистических функций распределений, т.е. чтобы $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_1)$)задача крайне сложная (вероятность p_1 такого события для *f(x)* будет p_1<0,1, для СПС p_2≤0,2, для *A(t)* p_3≤0,3, именно p_3=0,3 мы имеем в табл. 3).

Таблица 3

Пример матрицы парного сравнения автокорреляции *A(t)* треморограмм испытуемого БАЕ (без нагрузки, число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (значимость *p*<0,05, число совпадений k_4=41)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,11	0,90	0,00	0,00	0,55	0,00	0,76	0,37	0,10	0,54	0,08	0,00	0,01	0,00
2	**0,11**		0,65	0,03	0,00	0,08	0,00	0,48	0,07	0,04	0,65	0,01	0,00	0,13	0,00
3	**0,90**	**0,65**		0,00	0,00	0,16	0,00	0,74	0,35	0,01	0,93	0,02	0,00	0,09	0,00
4	0,00	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,56	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	**0,55**	**0,08**	**0,16**	0,00	0,00		0,00	0,09	0,63	0,20	0,35	0,60	0,01	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,10	0,33	0,00	0,09	0,74	0,00	0,24
8	**0,76**	**0,48**	**0,74**	0,00	0,00	**0,09**	0,00		0,12	0,01	0,78	0,04	0,00	0,01	0,00
9	**0,37**	**0,07**	**0,35**	0,00	0,00	**0,63**	**0,10**	**0,12**		0,87	0,16	0,63	0,08	0,00	0,02
10	**0,10**	0,04	0,01	0,00	0,00	**0,20**	**0,33**	0,01	**0,87**		0,01	0,86	0,26	0,00	0,06
11	**0,54**	**0,65**	**0,93**	0,00	0,00	**0,35**	0,00	**0,78**	**0,16**	0,01		0,02	0,00	0,01	0,00
12	**0,08**	0,01	0,02	0,00	0,00	**0,60**	**0,09**	0,04	**0,63**	**0,86**	0,02		0,51	0,00	0,03
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	**0,74**	0,00	**0,08**	**0,26**	0,00	**0,51**		0,00	0,21
14	0,01	**0,13**	**0,09**	**0,56**	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,24**	0,00	0,02	**0,06**	0,00	0,03	**0,21**	0,00	

Такая хаотическая закономерность у нас получилась для всех испытуемых (для одного гомеостаза G_1) при многократных повторах измерений (несколько тысяч выборок у разных испытуемых). Именно по этой причине мы были вынуждены перейти к расчетам на фазовой плоскости вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$, т.к. статистика дает очень низкий процент идентичности (при статистических сравнениях) выборок с вероятностями p_1<0,01 или p_2<0,05. Это говорит о статистической неустойчивости ТМГ. Внешний вид фазовых портретов в этом случае представлен на рис.1, где *1-A* – фазовый портрет треморограммы без нагрузки (F_1=0), *1-B* – с нагрузкой F_2=*3H*. Очевидно, что движение *x(t)* в этом ФПС не носит предсказуемый характер (нет прогноза), но при этом площадь *S* квазиаттрактора будет все-таки ограничена некоторым прямоугольником в координатах $x_1(t)$ и $x_2(t)$ – скорость изменения $x_1(t)$.На рис. 1 имеем S_1=0.23×10^{-6} у.е. и S_2=1,30×10^{-6} у.е., что демонстрирует почти шестикратное различие (S_2≈6S_1).

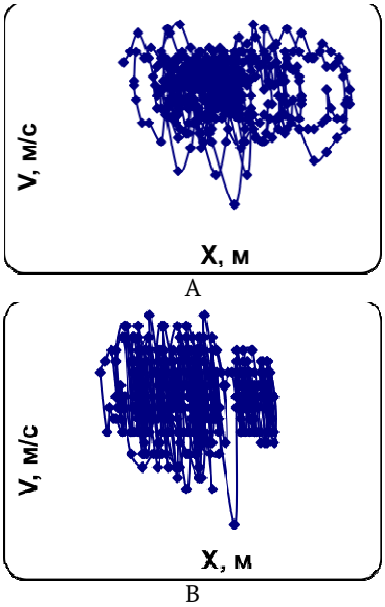


Рис. 1. Фазовые портреты движения пальцев руки испытуемого БАЕ: *A* – без нагрузки (площадь КА S_1=*0,23×10*$^{-6}$ у.е.), *B* – с нагрузкой *3H* (площадь *КА*S_2=*1,30×10*$^{-6}$у.е)

Для оценки хаоса в динамике поведения ТМГ мы должны использовать другие критерии сравнения КА, которые были представлены нами ранее в ряде публикаций [2,3,7,8,13,16,17,19,21,22]. В рамках ТХС мы должны проверять кратность изменения площади КА для одного и того же испытуемого, находящегося в двух разных состояниях гомеостаза (G_1 (без нагрузки) и G_2 (с нагрузкой F_2=*3H*)). В наших исследованиях мы можем говорить о различиях гомеостаза НМС без нагрузки – G_1 и о гомеостазе H_2 при нагрузке (в F_2) конечности. Для доказательства различий (т.е. что бы $G_2\neq G_1$) мы должны сравнивать средние значения

площадей $<S_1>=0,27\times10^{-6}$ у.е. и $<S_2>=1,63\times10^{-6}$ у.е. по всем 15-ти сериям опытов.

Парные сравнения площадей квазиаттракторов S_1 и S_2 демонстрируют увеличение площади S_2 при нагрузке в $F_2=3H$, что может быть индикатором различий именно в этих двух (разных) гомеостатических состояниях (с нагрузкой – S_2 и без нагрузки – S_1). Однако, сами результаты существенно варьируют от одного испытуемого к другому. Более того, они различаются между тренированными испытуемыми (спортсмены) и испытуемыми без физической подготовки (это представляет другой блок наших исследований). Поскольку все матрицы (табл. 1) показывают низкие значения стохастических сравнений ($k\leqslant5$ для ТМГ), т.е. парные сравнения выборок демонстрируют хаос статистических функций $f(x)$, то иных методов выявления различий в современной науке нет, и мы предлагаем использовать расчет параметров КА при оценке различий гомеостаза (когда $G_1\neq G_2$).

В целом, расчет площадей *квазиаттракторов S* испытуемых, находящихся в разных физиологических состояниях, может быть маркером различий гомеостаза, т.е. индикации $G_1\neq G_2$. Выполнить это в рамках традиционной стохастики – задача невыполнимая (из-за непрерывного изменения статистических функций $f(x)$, СПС, $A(t)$ для ТМГ у одного испытуемого, находящегося в неизменном состоянии (одном гомеостазе G_1 или G_2) [7,13,17,19]. Именно это пытался выяснить *I.R. Prigogine* [29], но количественных данных представлено не было.

Заключение. Детальное исследование гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» приводит современную стохастическую науку в области биомеханики к эффекту Еськова–Зинченко. В этом случае доказывается, что любые две выборки (например, ТМГ в наших исследованиях) не могут произвольно статистически совпадать. Вероятность p совпадения выборок ТМГ (и их статистических функций, т.е. чтобы $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$) не превышает для постурального тремора $p\leq0,1$, а величина $k\leq5\%$ (среднее число $k\approx4\%$). Одновременно для подряд получаемых выборок ТМГ, их СПС и их автокорреляций $A(t)$ также нет возможностей показывать статистическую устойчивость (т.е. их статистическое совпадение произвольно невозможно) [4,26,30].

В рамках разрабатываемой сейчас ТХС вводится аналог принципа неопределенности Гейзенберга [2,8-12,14,18,24,31-33] в биомеханике (и во всю биомедицину в целом), который позволяет для одной биосистемы, находящейся в одном гомеостазе, рассчитывать параметры КА (у нас это площади S, которые определяются как произведение вариационных размахов по координате x_1 и $x_2=dx_1/dt$).В таком двумерном ФПС становится возможным представлять процесс, как хаотическое движение вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$, но в пределах ограниченной области ФПС, которую обозначают как *квазиаттрактор*. Отметим, что математическое моделирование матриц парных сравнений выборок и расчетов таких КА становиться возможным в рамках *компартментно-кластерного подхода*, который был разработан в конце 20-го века [16,21]. Однако это отдельная и большая тема, которая нами разрабатывается вот уже более 30-ти лет [13,21,26,32-33].

PRINCIPLE OF UNCERTAINTY OF BIOSYSTEMS IN ORGANIZATION OF MOVEMENTS

V.V. POLUHIN[*], V.E. YAKUNIN[**], O.E. FILATOVA[***], S.V. GRIGORIEVA[***]

[*]*FSBEI HPE Samara State University, 1, Ac. Pavlov St., Samara, 443011, Russia*
[**]*FSBEI HE Toliatty State University, 14, Belorusskaya St., Toliatty, Samara region, 445020, Russia*
[***]*LLC «CB “ASSA”», 22, Energetikov St., office 706, Surgut, HMAO-Ugra, 628412, Russia*

Abstract. A detailed study of the hypothesis of N.A. Bernstein about "repetition without repetition" leads to the Eskov-Zinchenko effect. In this effect, there is a continuous and chaotic change in the statistical distributions functions of the f (x) of samples of tremorograms (TMG) obtained from one subject in constant homeostasis in the regime of continuous repeats of TMG registrations. In this case, matrices of pairwise comparisons of samples of such (conditionally identical) TMG show no more than 4-5% of coincidence of comparison pairs, and the possibility of obtaining two identical samples of TMG in succession does not exceed the probability p <0.01 (and less, depending on the subject). Consequently, an analogue of the Heisenberg uncertainty principle (from quantum mechanics) is proposed, in which constraints on conjugate coordinates are imposed (in our case, this is the real coordinate x_1 (t) - the position

of the limb with respect to the sensor and its speed x_2 (t) = dx_1 / dt). The notion of a quasi-attractor is introduced, and an assessment of the condition of the subjects (good physical training) is presented, which suggests a standard physical load (load F = 3N for test extremity). A different reaction of the subjects to this standard effect is demonstrated in the form of different sizes of quasi-attractors for all 15 series (15 replays of TMG registration) for each condition of the subject (i.e., 225 quasi-attractors for the recorded tremorograms for each subject were calculated and averaged in each series). The concept of type 2 uncertainty for complex biosystems is introduced (complexity, according to I.R. Prigogine).

Key words: tremor, quasi-attractor, type 2 uncertainty, the Eskov-Zinchenko effect.

Работа выполнена по грантам РФФИ № 18-07-00161 «Разработка вычислительной системы мониторинга и моделирования параметров организма жителей Севера РФ» и № 18-47-860001 «Разработка вычислительной системы для идентификации параметров тремора при стресс-воздействиях в психофизиологии».

Литература

1. Баженова А.Е., Алиев Н.Ш., Курманов И.Г., Макеева С.В. Гипотеза Н.А. Бернштейна в организации движений // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. № 3. С. 5–11.

2. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая нестабильность в динамике сложных гомеостатических систем // Математические доклады. 2017. № 95 (1). С. 92–94. DOI: 10.1134/S1064562417010240.

3. Болтаев А.В., Газя Г.В., Хадарцев А.А., Синенко Д.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на хаотическую динамику параметров сердечно-сосудистой системы работников нефтегазовой отрасли // Экология человека. 2017. № 8. С. 3–7.

4. Вохмина Ю.В., Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Филатова О.Е. Измерение параметров порядка на основе технологий нейронной сетей // Методы измерения. 2015. № 58 (4). С. 462–466.

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. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248.

6. Еськов В.В. Математическое моделирование неэргодичных гомеостатических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 33–39. DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665.

References

1. Bazhenova AE, Aliev NSh, Kurmanov IG, Makeeva SV. Gipoteza N.A. Bernshteyna v organizatsii dvizheniy [Hypothesis of NA. Bernstein in the organization of movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;3:5-11. Russian.

2. Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stohasticheskaya nestabil'nost' v dinamike slozhnyh gomeostaticheskih sistem [Stochastic instability in the dynamics of complex homeostatic systems]. Matematicheskie doklady. 2017;95(1):92-4. DOI: 10.1134/S1064562417010240. Russian.

3. Boltaev AV, Gazya GV, Khadartsev AA, Sinenko DV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na khaoticheskuyu dinamiku parametrov serdechno-sosudistoy sistemy rabotnikov neftegazovoy otrasli [The influence of industrial electromagnetic fields on the chaotic dynamics of the parameters of the cardiovascular system of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya cheloveka. 2017;8:3-7. Russian.

4. Vohmina YUV, Es'kov VM, Gavrilenko TV, Filatova OE. Izmerenie parametrov poryadka na osnove tekhnologij nejronnoj setej [Measurement of order parameters based on neural network technologies]. Metody izmereniya. 2015;58(4):462-6. 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. DOI: 10.12737/article_58ef6f7a9c4939.90994248. Russian.

6. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie neehrgodichnyh gomeostaticheskih sistem [Mathematical modeling of nonergodic homeostatic systems]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;24(3):33-9. DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665. Russian.

7. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Химикова О.И. Прогнозирование ожидаемой продолжительности жизни ханты в зависимости от хаотической динамики их параметров сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2014. № 11. С. 3–8.

7. Es'kov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Himikova OI. Prognozirovanie ozhidaemoj prodolzhitel'nosti zhizni hanty v zavisimosti ot haoticheskoj dinamiki ih parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Prediction of life expectancy of Khanty depending on the chaotic dynamics of their parameters of the cardiovascular system]. EHkologiya cheloveka. 2014;11:3-8. Russian.

8. Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Феномен статической нестабильности в системах секреции типа 3: Complexity // Техническая физика. 2017. Т. 62, №. 11. С. 1611–1616.

8. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

9. Еськов В.М., Баженова А.Е., Вохмина Ю.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Гипотеза Н.А. Бернштейна в описании хаотической динамики непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 1. С. 14–23.

9. Es'kov VM, Bazhenova AE, Vohmina YUV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Gipoteza N.A. Bernshtejna v opisanii haoticheskoj dinamiki neproizvol'nyh dvizhenij cheloveka [Hypothesis N. Ah. Bernstein in the description of chaotic dynamics of involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(1):14-23. Russian.

10. Еськов В.М., Гудков А.Б., Баженова А.Е., Козупица Г.С. Параметры тремора у женщин с различной физической подготовкой в условиях Севера России // Экология человека. 2017. № 3. С. 38–42.

10. Es'kov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupica GS. Parametry tremora u zhenshchin s razlichnoj fizicheskoj podgotovkoj v usloviyah Severa Rossii [Tremor parameters in women with different physical training in the North of Russia]. EHkologiya cheloveka. 2017;3:38-42. Russian.

11. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторений», открытого Н.А. Бернштейном // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 143–150.

11. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vohmina YUV. Formalizaciya ehffekta «Povtorenie bez povtorenij», otkrytogo N.A. Bernshtejnom [Formalization of the "Repetition without repetition" effect opened by N. Ah. Bernstein.]. Biofizika. 2017;62(1):143-50. Russian.

12. Еськов В.М. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Горбунов Д.В., Ильяшенко Л.К. Энтропия Шеннона в исследовании стационарных режимов и эволюция сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2017. Т. 72, № 3. С. 309–317.

12. 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.

13. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2014. Т. 69 (5). С. 406–411.

13. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zi-min MI. Neopredelennost' v kvantovoj mekhanike i biofizike slozhnyh sistem [Uncertainty in quantum mechanics and Biophysics of complex systems]. Vestnik Moskovskogo Universiteta: fizika. 2014;69(5):406-11. Russian.

14. Еськов В.М. Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция представлений о гомеостазе: Детерминизм, стохастика и хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 809–820.

14. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochasticsand Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

15. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикова О.И. Нейронные эмуляторы в идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. Т.5. С. 57–64.

15. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Himikova OI. Nejronnye ehmulyatory v identifikacii parametrov poryadka v ehkologii cheloveka [Neural emulators in order parameters identification in human ecology]. EHkologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

16. Еськов В.М., Кулаев С.В., Попов Ю.М., Филатова О.Е. Компьютерные технологии в измерении стабильности стационарных состояний в динамических биологических системах // Методы измерения. 2006. № 49 (1). С. 59–65.

17. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В., Зимин М.И., Филатов М.А. Измерения хаотической динамики двух типов теппинга как произвольного движения // Методы измерения. 2014. №57 (6). С. 720–724.

18. Еськов В.М., Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Гавриленко Т.В. Эволюция динамики коллективных мод как метод описания поведения живых систем // Вестник Московского Университета: физика. 2016. № 71 (2). С. 143–154.

19. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем: Complexity // Вестник Московского Университета: физика. 2015. Т. 70 (2). С. 140–152.

20. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Синенко Д.В. Нейрокомпьютерная идентификация параметров порядка в геронтологии // Успехи в геронтологии. 2016. № 6 (1). С. 24–28.

21. Еськов В.М., Филатова О.Е. Проблема идентичности функциональных состояний нейросетевых систем // Биофизика. 2003. Т. 48, № 3. С. 526–534.

22. 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.

23. 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.

24. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Вохмина Ю.В. Хаотическая динамика кардио-

16. Es'kov VM, Kulaev SV, Popov YUM, Filatova OE. Komp'yuternye tekhnologii v izmerenii stabil'nosti stacionarnyh sostoyanij v dinamicheskih biologicheskih sistemah [Computer technologies in measuring the stability of stationary States in dynamic biological systems]. Metody izmereniya. 2006;49(1):59-65. Russian.

17. Eskov VM, Gavrilenko TV, Vokhmina YV, Zimin MI, Filatov MA. Measurement of chaotic dynamics for two types of tapping as voluntary movements. Measurement Techniques. 2014;57(6):720-4.

18. Es'kov VM, Es'kov VV, Vohmina YUV, Gavrilenko TV. EHvolyuciya dinamiki kollektivnyh mod kak metod opisaniya povedeniya zhivyh sistem [Evolution of the dynamics of collective modes as a method of describing the behavior of living systems]. Vestnik Moskovskogo Universiteta: fizika. 2016;71(2):143-54. Russian.

19. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vohmina YUV. Kinematika biosistem kak ehvolyuciya: stacionarnye rezhimy i skorost' dvizheniya slozhnyh sistem: Complexity [The kinematics of biological systems like evolution: stationary modes and the speed of movement of complex systems: Complexity]. Vestnik Moskovskogo Universiteta: fizika. 2015;70(2):140-52. Russian.

20. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, KHadarcev AA, Sinenko DV. Nejrokomp'yuternaya identifikaciya parametrov poryadka v gerontologii [Brain-computer identification of order parameters in gerontology]. Uspekhi v gerontologii. 2016;6(1):24-8. Russian.

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

22. Es'kov VM, Zinchenko YUP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa – Prigozhina v opisanii khaoticheskoj dinamiki tremora pri kholodovom stresse [Theorem Glansdorf – Prigogine in the description of chaotic dynamics of tremor during cold stress]. EHkologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russain.

23. Es'kov VM, Khadartsev AA, Filatova OE, Polukhin VV. Problema vybora abstraktsiy pri primenenii biofiziki v meditsine [The problem of choosing abstractions in the application of biophysics in medicine]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):158-67. Russian.

24. Es'kov VM, KHadarcev AA, Es'kov VV, Vokhmina YUV. KHaoticheskaya dinamika kardio-

интервалов в трех возрастных группах коренных и пришлых популяций Югры // Успехи в геронтологии. 2016. № 6 (3). С. 191–197.

intervalov v trekh vozrastnykh gruppakh korennykh i prishlykh populyacij YUgry [Chaotic dynamics of cardio-intervals in three age groups of indigenous and alien populations of Ugra]. Uspekhi v gerontologii. 2016;6 (3):191-7. Russian.

25. Журавлева О.А., Шелим Л.И., Клюс И.В. Философские проблемы биофизики complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. №2. С. 49–54.

25. ZHuravleva OA, SHelim LI, Klyus IV. Filosofskie problemy biofiziki complexity [Philosophical problems of Biophysics]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;2:49-54. Russain.

26. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

26. Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.

27. 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.

27. 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.

28. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107.

28. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

29. Пригожин И.Р. Конец определенности: Время, Хаос и новые законы природы. Free Press, 1997. 228 с.

29. Prigozhin IR. Konec opredelennosti: Vremya, KHaos i novye zakony prirody [The end of certainty: Time, Chaos and new laws of nature]. Free Press; 1997. Russain.

30. Русак С.Н., Еськов В.М., Молягов Д.И., Филатова О.Е. Ежегодная динамика климатических факторов и здоровья населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югра // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24.

30. Rusak SN, Es'kov VM, Molyagov DI, Filatova OE. Ezhegodnaya dinamika klimaticheskikh faktorov i zdorov'ya naseleniya v KHanty-Mansijskom avtonomnom okruge-YUgra [Annual dynamics of climatic factors and population health in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra]. EHkologiya cheloveka. 2013;11:19-24. Russian.

31. Филатова Д.Ю., Веракса А.Н., Берестин Д.К., Стрельцова Т.В. Стохастическая и хаотическая оценка нейромускулярной системы человека в условиях охлаждения // Экология человека. 2017. № 8. С. 15–20.

31. 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. Russian.

32. Филатова О.Е., Еськов В.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Феномен статистической нестабильности и оценка произвольных и непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 3. С. 224–232.

32. Filatova OE, Es'kov VV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Fenomen statisticheskoj nestabil'nosti i ocenka proizvol'nykh i neproizvol'nykh dvizhenij cheloveka [The phenomenon of statistical instability and evaluation of arbitrary and involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(3):224-32. Russian.

33. Филатова О.Е., Еськов В.М., Попов Ю.М. Компьютерная идентификация оптимальных параметров стимула в нейрофизиологии. International RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, 1995. С. 166–172.

33. Filatova OE, Es'kov VM, Popov YUM. Komp'yuternaya identifikaciya optimal'nykh parametrov stimula v nejrofiziologii. International RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers Computer identification of optimal stimulus parameters in neurophysiology. International RNNS/IEEE Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers]; 1995. Russain.

34. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работниц нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

34. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na dinamiku serdechno-sosudistykh sistem rabotnits neftegazovogo kompleksa [The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

35. Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 68–83.

35. Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYu. Neopredelennost' i neprognoziruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine [Uncertainty and unpredictability - basic properties of medical systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:68-83. Russian.

Библиографическая ссылка:
Полухин В.В., Якунин В.Е., Филатова О.Е., Григорьева С.В. Принцип неопределенности биосистем в организации движений // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 265–274. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16261

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 275–283
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 275–283

УДК: 612.741.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16263

ДИНАМИКА БИОПОТЕНЦИАЛОВ МЫШЦ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАТИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

О.Е. ФИЛАТОВА[*], А.Н. ИНЮШКИН[**], А.Е. БАЖЕНОВА[*], С.В. ГРИГОРЬЕВА[*]

[*]ООО «КБ “АССА”», Энергетиков, д. 22, офис 706, г. Сургут, ХМАО-Югра, 628412, Россия
[**]ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет», ул. Ак. Павлова, д. 1, г. Самара, 443011, Россия

Аннотация. Сейчас уже доказана статистическая неустойчивость параметров выборок треморограмм для любого испытуемого в неизменном гомеостазе. Изучение особенностей организации теппинграмм и треморограмм в рамках гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» приводит к эффекту Еськова-Зинченко. В этом случае отсутствует статистическая устойчивость для подряд получаемых выборок параметров любых движений, т.е. статистические функции $f(x)$ не совпадают, $f_j(x_i)\neq f_{j+1}(x_i)$ с вероятностью $p\geqslant 0.97$. Возникает базовая проблема физиологии движений: каковы механизмы такой стохастической неустойчивости? В работе дается некоторый ответ на этот вопрос в рамках анализа параметров электромиограмм мышц, находящихся в неизменном статическом усилии. Доказана статистическая неустойчивость и электромиограмм в рамках эффекта Еськова-Зинченко. При этом базовой моделью статического состояния группы мышц является теперь не сохранение $f(x_i)$, а неизменность параметров квазиаттракторов электромиограмм. В этом случае в двумерном фазовом пространстве состояний вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$, где x_i – величина биоптенциалов мышц (электромиограмма), а $x_2=dx_i/dt$ – вектор фазовой координаты, регистрируемые параметры квазиаттракторов. Предлагается иной подход в моделировании процесса изменения гомеостаза нервно-мышечной системы, когда площади и объемы квазиаттракторов кратно изменяются (или двигаются) в фазовом пространстве состояний, что в рамках стохастики зарегистрировать невозможно.

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

Введение. Гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» (1947 г.) в биомеханике [9] объяснялась участием пяти различных регуляторных систем в организации движений. Она приобрела точные количественные интерпретации в эффекте Еськова-Зинченко [1-3,7,8,20,23,36] за последние 25-30 лет детального изучения и моделирования *треморограмм* (ТМГ) и *теппинграмм* (ТПГ), получаемых у одного испытуемого в одном (неизменном) гомеостатическом состоянии. Установлено, что при многократных сериях экспериментов (с одним испытуемым) по N=15 выборок ТМГ или ТПГ в каждой из этих серий (всего n=15 серий, итого 225 выборок для каждого испытуемого) статистическую устойчивость демонстрируют только небольшое число k пар выборок ТМГ, которые можно отнести к одной генеральной совокупности. В этом случае $f_j(x_i)\neq f_k(x_i)$, где $j\neq k$ – номера выборок [7,16,17,20,21,24-26] с вероятностью $p\geqslant 0{,}95$.

Вероятность статистического равенства j-й k-й выборок x_i для ТМГ имеет значение $p_1\leqslant 0.04$, а для ТПГ $p_2\leqslant 0.17$. Однако при этом получить подряд две одинаковые выборки x_i, т.е. $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$, имеет уже вероятность $p_3\leqslant 0.01$ для ТМГ и $p_4\leqslant 0.03$ для ТПГ. Это крайне малые величины и они доказывают статистическую неустойчивость подряд получаемых выборок x_i в организации движений. Фактически, до настоящего времени, стохастическая наука в физиологии движений оперирует с уникальными, единичными выборками, которые невозможно статистически повторить (данные имеют исторический, не научный характер). В этом случае возникает проблема описания механизмов такой статистической неустойчивости. Поскольку биомеханика – это итог работы мышц, то уместно поставить вопрос о динамике биопотенциалов мышц – *электромиограмм* (ЭМГ). На сложность динамики поведения биосистем неоднократно обращал внимание Г.Р. Иваницкий в своих обзорах [11,15,22], однако, проблема определения границ детерминистской теории (и тем более стохастики) остается открытой [10,13,18,19,29].

Для ответа на такие вопросы мы рассматриваем модели ЭМГ в виде *квазиаттракторов* (КА) динамики ЭМГ. Эти ЭМГ сопровождают каждое движение человека, и тогда хаос ЭМГ может объяснить и статистический хаос самих движений (в биомеханике). Очевидно, что био-

потенциалы мышц являются результатом управления со стороны нейросетей мозга (моторная зона коры), а организация любых движений без влияния центральной нервной системы невозможна в принципе. Возможный хаос в динамике ЭМГ является активно дискутируемой проблемой в биомеханике [17,19,21,24,25] и это весьма плодотворная дискуссия, т.к. стохастика достигла своих пределов в организации любых движений. Изучение ЭМГ – это первый шаг к пониманию особой (хаотической) работы мозга, *высшей нервной деятельности* (ВНД), которая обеспечивает организацию движений, но особым (хаотическим) образом [2,3,7,8,16-18,20,21,26], без статистических повторений выборок параметров x_i, в неизменном гомеостазе [7,10,13,15-21,24,26], мы не можем дальше использовать статистический подход в биомеханике и физиологии движений.

Объекты и методы исследований. Исследование выполнено на группе из 12-ти мужчин (средний возраст 26 лет), находящихся в спокойном состоянии, сидя за столом. К отводящей мышце мизинца – *musclus adductor digiti nova* (*MADN*) правой руки прикреплялись биполярные, хлорсеребряные электроды и производилась регистрации ЭМГ с помощью электромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» (фирма производитель «Нейрософт») при развитии усилия в *MADN* (мизинец давил на пружину и динамометр) в двух разных статических состояниях. Испытуемые задавали первоначальное усилие F_1=100*H* (удержание не менее t=3 сек), а затем F_2=200*H* (с тем же временем t=3 сек.). Регистрируемая ЭМГ квантовалась аналого-цифровым преобразователем (период квантования τ=0.25 мсек.) и в виде файлов записывалась в ЭВМ. Длительность записи каждого файла 1 сек., т.е. в каждом файле имелось не менее 4000 точек (параметров ЭМГ). Опыт повторяли подряд для каждого испытуемого (с перерывом на отдых 5 минут) N=15 раз и полученные выборки ЭМГ попарно сравнивались в рамках статистики (по критерию Вилкоксона $p \leqslant 0.05$ при различии выборок). Таком образом речь идет о статических усилиях, которые создавала *MADN* для каждого испытуемого (всего 12 человек) по 225 раз (число выборок ЭМГ) для F_1 и 225 раз для F_2.

ЭВМ рассчитывала и строила матрицы парного сравнения выборок ЭМГ для каждого испытуемого, первоначально 15 матриц для F_1=100*H*, а затем 15 матриц для F_2=200*H*. Таким образом, каждый испытуемый представлялся в виде набора из 15-ти матриц парного сравнения выборок ЭМГ для F_1, а затем в виде набора 15-ти матриц сравнения ЭМГ для F_2=200*H*. Такие серии экспериментов (из 30-ти таблиц) для каждого испытуемого обеспечивали проверку статистической устойчивости ЭМГ при двух состояниях гомеостаза *нервно-мышечной системы* (НМС). Гомеостаз G_1 НМС при F_1 и гомеостаз G_2 НМС при F_2. Наша задача заключалась в выявлении различий между этими двумя состояниями G_1 и G_2 НМС у всех 12-ти испытуемых с позиции стохастики и с позиции расчета КА в двумерном фазовом пространстве состояния вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$, где $x_1(t)$ – величина биопотенциалов мышц (ЭМГ), а $x_2=dx_1/dt$ – скорость изменения $x_1(t)$. отметим, что КА является моделью ЭМГ для *MADN* в двумерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС). Модели в рамках стохастики для ЭМГ бессмысленны из-за эффекта Еськова-Зинченко [10-15,18,19,33], но они могут быть реализованы в рамках *компартментно-кластерного подхода* (ККП) [16,17, 20-22,24-26].

Результаты и их обсуждение. Еще раз отметим, что эффект Еськова-Зинченко в биомеханике показывает отсутствие статистической устойчивости для подряд получаемых выборок как ТМГ (якобы непроизвольное движение), так и для ТПГ (точно произвольное движение) [1-3,7-9,23,36]. При построении матриц парного сравнения выборок ТМГ мы обычно получаем из 105 независимых пар сравнения выборок всего k_1=4 пары, которые (эти две выборки ТМГ) можно бы было отнести к одной генеральной совокупности. Для ТПГ эта величина $k_2 \approx 15$, что в 4-е раза (почти) больше k_1, но это крайне низкое значение и оно доказывает отсутствие статистической устойчивости выборок ТМГ (и ТПГ тоже) [4-6,10,11,13,15,18,19,27-32,34,35,37,38].

Построение подобных матриц парного сравнения выборок ЭМГ в режиме удержания динамометра (при слабом усилии в F_1=100*H*) показало результат расчета числа k_3 пар сравнения выборок ЭМГ (статистически одинаковых), которые приближаются к числу k_1 для ТПГ. Для примера мы представляем табл. 1, где это число k_3=8 (это одна серия из всех 12×15=180 серий при *F*1). Это доказывает статистическую неустойчивость выборок и для ЭМГ, с одной стороны. С другой стороны, такие данные доказывают факт хаотической неустойчи-

вости в организации генерации интерференционной электромиограммы. Тогда становится очевидным и хаос самих движений (если ЭМГ генерируется хаотически), т.к. хаос биопотенциалов мышц будет порождать хаос в организации движений (у нас сейчас это регистрируется при статическом усилии F_1). Очевидно, что мышцы не могут обеспечить статистически устойчивое удержание позы человека (в случае с ТМГ речь идет о постуральном треморе). Усилия, развиваемые мышцей *MADN* непрерывно и хаотически изменяются, что случается с хаосом выборок ЭМГ. Даже произвольное движение (теппинг) не может демонстрировать статистическую устойчивость выборок ТПГ в неизменном гомеостазе [11,15-17,19-22,24-26]. Сжатие кисти (по параметрам развиваемой силы *F*) подобно тремору конечности [2,3,5-8,14,31,33-35,37].

Таблица 1

Матрица парного сравнения выборок ЭМГ одного испытуемого БДК (число повторов *N*=15) при слабой статической нагрузке отводящей мышцы мизинца правой руки (F_1=50 *H*), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости *p*<0.05, число «совпадений» k_3=8)

	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	0,02	0,00	0,00	0,00
2	0,00		***0,25***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,12***
3	0,00	***0,25***		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,64***
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,25***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,57***	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01		0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	***0,51***	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		***0,66***	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	***0,66***		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	***0,25***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	***0,18***
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	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,57***	***0,51***	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	***0,12***	***0,64***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,18***	0,00	0,00	0,00	0,00	

Возникает закономерный вопрос: как тогда вообще работать с биопотенциалами мышц, если выборки ЭМГ хаотически изменяются (но при этом НМС находится в неизменном состоянии, испытуемый удерживает динамометр якобы в одном положении, F_1=100*H*)? Подчеркнем, что такой же статистический хаос (неустойчивость выборок) мы регистрируем не только для нативных ЭМГ, но и для их *спектральных плотностей сигнала* (СПС), автокорреляций *A(t)* (при анализе СПС и *A(t)*, а это – основа современного анализа различных биопотенциалов в электромиографии в целом) [6,10,12,14,18,33,34,35]. Подчеркнем, что только удержание F_1=100 H_1, мы имеем тремор уже самого этого усилия F_1 (аналогично и для F_2).

Одновременно возникает и другая проблема: как регистрировать различия в гомеостазе НМС, если в одном (неизменном) гомеостазе G_1 мы имеем хаотический калейдоскоп выборок ЭМГ (их статистических функций распределения *f(x)*), если мы не можем подряд произвольно получить совпадение двух выборок (т.е. $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ с вероятностью p>0.97 для ЭМГ в наших многочисленных расчетах). Мы предлагаем тогда сравнивать матрицы (подобные для табл. 1 и 2), полученные для G_1 и для G_2. В табл. 2 мы представляем пример такой матрицы (тот же испытуемый), но при F_2 (т.е. имеем G_2). Очевидно, что число k_4=21 существенно отличается от k_3=8. Именно это различие (k_4>k_3) показывает и различие в гомеостазе НМС одного и того же испытуемого, находящегося в G_1 (табл. 1) и в G_2 (табл. 2). Однако, многократные повторы измерений ЭМГ и расчеты матриц – это довольно трудоемкий процесс. Для выхода из этой ситуации мы предлагаем использовать аналог принципа неопределенности Гейзенберга [1-3,7,8,20,23,36] для особых биосистем – *complexity, систем третьего типа* (СТТ) по *W. Weaver* [12].

В рамках теории хаоса-самоорганизации [6,10,12-15,18,19,33-35] нами были рассчитаны площади КА $S=\Delta x_1 \times \Delta x_2$, где Δx_1 – вариационный размах для ЭМГ, а Δx_2 – для их (ЭМГ) скорости изменения $x_i(t)$. Оказалось, что координаты центра КА и их площади *S* объективно представляют гомеостаз НМС и описывают процесс перехода из G_1 в G_2. В нашем примере (группа мужчин) устойчиво наблюдается увеличение среднего значения площади $\langle S_2 \rangle$ для всех испытуемых с усилием F_2 в сравнении с $\langle S_1 \rangle$ при усилии F_1.

В качестве примера мы представляем результат расчета 15-ти серий ЭМГ (по *n*=15 выборок ЭМГ в каждой серии) для испытуемого БДК, находящегося в G_1 (при F_1) и в G_2 (при F_2). Результаты статистической обработки 15-ти серий площадей *S* для КА ЭМГ были получены в виде среднего значения $\langle S_1 \rangle$=35 814,1 у.е. (при F_1) и аналогично $\langle S_2 \rangle$=271 493,8 у.е. (при F_2). Подчеркнем, что для каждого испытуемого (с F_1 или F_2) мы рассчитывали всего 225 выборок ЭМГ, т.е. 225 площадей S_1 (при F_1) и 225 – S_2 (при F_2).

Таблица 2

Матрица парного сравнения выборок ЭМГ одного испытуемого БДК (число повторов *N*=15) при статической нагрузке отводящей мышцы мизинца правой руки (F_2=90 *H*), использовался критерий Вилкоксона (уровень значимости p<0.05, число «совпадений» k_4=21)

	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	***0,25***	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,03	0,01	0,00	***0,09***	0,00	0,05	0,00	0,04	***0,13***
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	***0,09***	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02
5	0,00	***0,25***	0,00	0,00		0,00	0,00	0,02	***0,20***	0,00	***0,35***	0,00	0,01	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,03	***0,09***	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	***0,60***	0,00	0,00	***0,22***
8	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00		***0,24***	***0,69***	***0,12***	0,00	***0,86***	***0,21***	0,00
9	0,00	0,02	0,00	0,00	***0,20***	0,00	0,00	***0,24***		0,04	***0,64***	0,00	***0,58***	***0,12***	0,00
10	0,00	0,00	***0,09***	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,69***	0,04		0,02	0,00	***0,20***	***0,33***	0,02
11	0,00	0,02	0,00	0,00	***0,35***	0,00	0,00	***0,12***	***0,64***	0,02		0,00	***0,27***	0,02	0,00
12	0,00	0,00	0,05	0,02	0,00	0,00	***0,60***	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	***0,66***
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	***0,86***	***0,58***	***0,20***	***0,27***	0,00		***0,43***	0,00
14	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	***0,21***	***0,12***	***0,33***	0,02	0,00	***0,43***		0,00
15	0,00	0,00	***0,13***	0,02	0,00	0,00	***0,22***	0,00	0,00	0,02	0,00	***0,66***	0,00	0,00	

Многократные повторения регистрации ЭМГ в одном (неизменном) гомеостазе демонстрируются специально, чтобы показать существование различий в площади *S* для квазиаттракторов. В действительности, уже разово полученная выборка ЭМГ в одном гомеостазе G_1 (или G_2) и расчет одной S_1 для одного КА является вполне достоверной характеристикой гомеостаза (или перехода в другой гомеостаз). Иными словами, нет необходимости строить многочисленные матрицы парных сравнений выборок ЭМГ, т.к. одна S_1 в G_1 уже является характеристикой состояния НМС. При переходе в другой гомеостаз (G_2, где $F_2>F_1$) мы всегда (!) устойчиво наблюдаем изменение *S* (у нас $S_2>S_1$), и это характеризует изменение гомеостаза, т.е. $G_1 \neq G_2$.[4-6,27-29,31,32,34,35,37,38].

Тогда возникает проблема математического моделирования такой статистической неустойчивости в рамках одного (неизменного) гомеостаза, Одновременно, мы должны строить модели для описания перехода из G_1 в G_2. Оказалось, что такие модели можно получить в рамках *кампартментно-кластерной теории биосистем* (ККТБ) [16,17,20,21,26,34]. На сегодня ККТБ пока является единственной теорией, которая описывает статистический хаос, СТТ с позиции детерминистского подхода [4-6,27,28,31,32,35,37,38]. Однако, этот хаос сейчас идентифицирован не только для НМС [1-3,7-9,23,36], но и в регуляции *сердечно-сосудистой системы* (ССС) [4-6,27,28,31,32,37,38] и других регуляторных системах [1-3,8,9,23,36].

В целом, сейчас можно говорить о развитии нового подхода и нового понимания особой динамики поведения сложных биосистем и эта проблема неоднократно поднималась Г.Р. Иваницким и *I.R. Prigogine*. Очевидно, что СТТ-*complexity* требует других моделей, другого аппарата для описания их динамики, т.к. традиционная стохастика не может описывать особый хаос СТТ (это динамический хаос Лоренца) [2,3,7,8,16,17,20,21,24-26,30].

Заключение. Для электромиограмм мы имеем аналогичную статистическую неустойчивость выборок параметров x_i, как и в биомеханике для тремора и теппинга [6,17,34,35]. Эта неустойчивость показывает ограничения на применение стохастики в изучении биопотенциалов мышц, т.к. любая зарегистрированная выборка уникальна (она произвольно неповторима, как и ее СПС, *A(t)* и т.д.). Использовать традиционную статистику в электромиографии весьма проблематично (ее результаты всегда уникальны и не характеризуют объект).

Повторение регистрации выборок ЭМГ у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) могут показывать неизменность (на фоне статистической неустойчивости выборок ЭМГ) числа *k* пар стохастически совпадающих выборок ЭМГ (в таблицах, подобных табл. 1) и это может характеризовать гомеостаз НМС. Одновременно, в неизменном гомеостазе, сохраняются (стохастически) значения параметров площади *S* для квазиаттракторов ЭМГ. Это тоже является характеристикой гомеостаза с позиции нового понимания эффекта Еськова-Зинченко в отношении ЭМГ.

При изменении гомеостаза НМС (при переходе из G_1 в G_2) мы имеем и изменение числа *k*. В нашем примере $k_4>k_3$ и это доказывает различия в гомеостазе НМС ($G_1 \neq G_2$). Применение многократных повторов измерений ЭМГ для одного человека гарантирует идентификацию различий в физиологических состояниях, но метод этот довольно трудозатратен (требует много времени), при этом реализуется гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» для $f(x_i)$, СПС, *A(t)*. Сейчас в рамках новой теории хаоса-самоорганизации разработаны новые методы и модели, описывающие не-

стабильные биосистемы (тремор, ЭМГ, кардиоинтервалы и т.д.). Это метод расчета параметров квазиаттракторов [6,10,12-15,18,19,33-35], когда при переходе от G_1 к G_2 мы имеем неравенство для площадей S квазиаттракторов (у нас $<S_2> > <S_1>$).

THE DYNAMICS OF MUSCLES BIOPOTENTIALS UNDER VARIOUS STATIC LOADS

O.E. FILATOVA*, A.N. INIUSKIN**, A.E. BASHENOVA*, S.V. GRIGORIEVA*

*LLC «CB "ASSA"», 22, Energetikov St., office 706, Surgut, HMAO-Ugra, 628412, Russia
**FSBEI HPE Samara State University, 1, Ac. Pavlov St., Samara, 443011, Russia

Abstract. Now, statistical instability of parameters of samples of tremorograms for any subject in constant homeostasis has been proved. The study of the peculiarities of the organization of tappingograms and tremorograms within the framework of the hypothesis of N.A. Bernstein about «repetition without repetition» leads to the Eskov-Zinchenko effect. In this case there is no statistical stability for the successively obtained samples of the parameters of any motions, i.e. the statistical functions f (x) do not coincide, $f_j(x_i) \neq f_{j+1}(x_i)$ with probability $p \geqslant 0.97$. The basic problem of the physiology of motions arises: what are the mechanisms of such a stochastic instability? The article gives some answer to this question in the framework of the analysis of the parameters of the electromyograms of muscles in an unchanged static force. The statistical instability of electromyograms in the framework of the Eskov-Zinchenko effect is proved. In this case, the basic model of the static state of the muscle group is now not the preservation of $f(x_i)$, but the invariance of the parameters of quasi-attractors of electroencephalograms. In this case, in the two-dimensional phase space of the states of the vector $x(t) = (x_1, x_2)^T$, where x_i is the bipotential value of the muscles (electromyogram), and $x_2 = dx_i / dt$ is the phase coordinate vector, the recorded parameters of QA. An another approach is proposed in modeling the process of changing the homeostasis of the neuromuscular system, when the areas and volumes of quasi-attractors vary (or move) in the phase space of states. According to stochastics methods such changing is not registered.

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

Работа выполнена по грантам РФФИ № 18-07-00161 «Разработка вычислительной системы мониторинга и моделирования параметров организма жителей Севера РФ» и № 18-47-860001 «Разработка вычислительной системы для идентификации параметров тремора при стресс-воздействиях в психофизиологии»

Литература

1. Бернштейн Н.А. Координация и регуляция движений. Oxford: Pergamon Press, 1967.

2. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая нестабильность в динамике сложных гомеостатических систем // Математические доклады. 2017. № 95 (1). С. 92–94. DOI: 10.1134/S1064562417010240.

3. Бодин О.Н., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Самсонов И.Н. Влияние статической нагрузки мышц на параметры энтропии электромиограмм // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 47–52. DOI: 10.12737/article_59c49f1a20b4c7.30396688.

4. Вохмина Ю.В., Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Фитлатова О.Е. Медицинские и биологические

References

1. Bernshtejn NA. Koordinaciya i regulyaciya dvizhenij [Coordination and regulation of movements]. Oxford: Pergamon Press; 1967. Russian.

2. Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stohasticheskaya nestabil'nost' v dinamike slozhnyh gomeostaticheskih sistem [Stochastic instability in the dynamics of complex homeostatic systems]. Matematicheskie doklady. 2017;95(1):92-4. DOI: 10.1134/S1064562417010240. Russian.

3. Bodin ON, Gavrilenko TV, Gorbunov DV, Samsonov IN. Vliyanie staticheskoj nagruzki myshc na parametry ehntropii ehlektromiogramm [The effect of static load of the muscles on the parameters of the entropy of EMG]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;3:47-52. DOI: 10.12737/article_59c49f1a20b4c7.30396688. Russian.

4. Vohmina YUV, Es'kov VM, Gavrilenko TV, Fitlatova OE. Medicinskie i biologicheskie izmereniya:

измерения: Измерения параметров порядка на основе нейронных сетей // Методы измерений. 2015. Т. 58 (4). С. 65–68.

Izmereniya parametrov poryadka na osnove nejronnyh setej [Medical and biological measurements: measurements of order parameters based on neural networks]. Metody izmerenij. 2015;58(4):65-8. Russian.

5. Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Химикова О.И., Соколова А.А. Новые методы для геронтологии в прогнозах долгожительства коренного населения Югры // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27., № 1. С. 30–36.

5. Gavrilenko TV, Es'kov VM, Khadartsev AA, Khimikova OI, Sokolova AA. Novye metody dlya gerontologii v prognozakh dolgozhitel'stva korennogo naseleniya Yugry [New methods for Gerontology in forecasts of longevity of the indigenous population of Ugra]. Uspekhi gerontologii. 2014;27(1):30-6. Russian.

6. Гараева Г.Р., Еськов В.М., Еськов В.В., Гудков А.Б., Филатова О.Е., Химикова О.И. Хаотическая динамика кардиоинтервалов трёх возрастных групп представителей коренного населения Югры // Экология человека. 2015. № 9. С. 50–55.

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

7. Еськов В.В. Математическое моделирование неэргодичных гомеостатических систем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 33–39. DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665.

7. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie neehrgodichnyh gomeostaticheskih sistem [Mathematical modeling of nonergodic homeostatic systems]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;24(3):33-9. DOI: 10.12737/article_59c49db14e5153.41167665. Russian.

8. Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Феномен статической нестабильности в системах секреции типа 3: Complexity // Техническая физика. 2017. Т. 62, №. 11. С. 1611–1616.

8. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

9. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В. Хаотическая динамика параметров нервно-мышечной системы и проблема эволюции complexity // Биофизика. 2017. Т. 62, № 6. С. 1167–1173.

9. Es'kov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Khaoticheskaya dinamika parametrov nervno-myshechnoy sistemy i problema evolyutsii complexity [Chaotic dynamics of the parameters of the neuromuscular system and the problem of the evolution of complexity]. Biofizika. 2017;62(6):1167-73. Russian.

10. Еськов В.М., Баженова А.Е., Вохмина Ю.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Гипотеза Н.А. Бернштейна в описании хаотической динамики непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 1. С. 14–23.

10. Es'kov VM, Bazhenova AE, Vohmina YUV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Gipoteza N.A. Bernshtejna v opisanii haoticheskoj dinamiki neproizvol'nyh dvizhenij cheloveka [Hypothesis N. Ah. Bernstein in the description of chaotic dynamics of involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(1):14-23. Russian.

11. Еськов В.М., Гавриленко Т.В., Козлова В.В., Филатов М.А. Измерение динамических параметров микрохаоса в поведении живых систем. Методы измерения, 2012. С. 1–6.

11. Es'kov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Izmerenie dinamicheskih parametrov mikrohaosa v povedenii zhivyh sistem. Metody izmereniya [Measurement of dynamic parameters of microhouse in the behavior of living systems. Measurement method]; 2012. Russian.

12. Еськов В.М., Гудков А.Б., Баженова А.Е., Козупица Г.С. Параметры тремора у женщин с различной физической подготовкой в условиях Севера России // Экология человека. 2017. № 3. С. 38–42.

12. Es'kov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupica GS. Parametry tremora u zhenshchin s razlichnoj fizicheskoj podgotovkoj v usloviyah Severa Rossii [Tremor parameters in women with different physical training in the North of Russia]. EHkologiya

13. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторений», открытого Н.А. Бернштейном // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 143–150.

14. Еськов В.М. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Горбунов Д.В., Ильяшенко Л.К. Энтропия Шеннона в исследовании стационарных режимов и эволюция сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2017. Т. 72, № 3. С. 309–317.

15. Еськов В.М. Еськов, В.В., Гавриленко Т.В., Зимин М.И. Неопределенность в квантовой механике и биофизике сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2014. Т. 69 (5). С. 406–411.

16. Еськов В.М. Иерархические сети респираторных нейронов // Моделирование, измерение и контроль. 1995. Т. 48 (1-2). С. 47–63.

17. Еськов В.М. Компартментная теория сетей респираторных нейронов с простой структурой // Мир нейронной сети. 1998. Т. 8 (3). С. 353–364.

18. Еськов В.М. Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция представлений о гомеостазе: Детерминизм, стохастика и хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 809–820.

19. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикова О.И. Нейронные эмуляторы в идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. Т. 5. С. 57–64.

20. Еськов В.М. Циклическая сеть респираторных нейронов с подциклами // Мир нейронной сети. 1994. Т. 4 (4). С. 403–416.

21. Еськов В.М. Эволюция эмерджентных свойств трех типов обществ // Emergence: Complexity and Organization. 2014. Т. 16 (2). С. 107–115.

22. Еськов В.М., Филатова О.Е. Проблема идентичности функциональных состояний нейросетевых систем // Биофизика. 2003. Т. 48, № 3. С. 526–534.

23. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатов М.А.,

cheloveka. 2017;3:38-42. Russian.

13. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vohmina YUV. Formalizaciya ehffekta «Povtorenie bez povtorenij», otkrytogo N.A. Bernshtejnom [Formalization of the "Repetition without repetition" effect opened by N. Ah. Bernstein.]. Biofizika. 2017;62(1):143-50. Russian.

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. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Zimin MI. Neopredelennost' v kvantovoj mekhanike i biofizike slozhnyh sistem [Uncertainty in quantum mechanics and Biophysics of complex systems]. Vestnik Moskovskogo Universiteta: fizika. 2014;69(5):406-11. Russian.

16. Es'kov VM. Ierarhicheskie seti respiratornyh nejronov [Hierarchical networks of respiratory neurons]. Modelirovanie, izmerenie i kontrol'. 1995;48(1-2):47-63. Russian.

17. Es'kov VM. Kompartmentnaya teoriya setej respiratornyh nejronov s prostoj strukturoj [Compartment theory of networks of respiratory neurons with simple structure]. Mir nejronnoj seti. 1998;8(3):353-64. Russian.

18. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochasticsand Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

19. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Himikova OI. Nejronnye ehmulyatory v identifikacii parametrov poryadka v ehkologii cheloveka [Neural emulators in order parameters identification in human ecology]. EHkologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

20. Es'kov VM. Ciklicheskaya set' respiratornyh nejronov s podciklami [Cyclic respiratory neuron network with podzilla]. Mir nejronnoj seti. 1994;4 (4):403-16. Russian.

21. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. E:CO Emergence: Complexity and Organization. 2014;16(2):107-15.

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

23. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilya-

Иляшенко Л.К. Теорема Гленсдорфа - Пригожина в описании хаотической динамики тремора при холодовом стрессе // Экология человека. 2017. № 5. С. 27–32.

shenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisanii khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

24. Еськов В.М., Филатова О.Е. Генерация респираторных ритмов у крыс: важность ингибирования // Нейрофизиология. 1995. Т. 5 (6). С. 348–353.

24. Es'kov VM, Filatova OE. Generaciya respiratornyh ritmov u krys: vazhnost' ingibirovaniya [Respiratory rhythm generation in rats: the importance of inhibition]. Nejrofiziologiya. 1995;5(6):348-53. Russian.

25. Еськов В.М., Филатова О.Е. Компартментный подход при моделировании нейронной сети. Роль тормозных и возбуждающих процессов // Биофизика. 1999. Т. 44 (3). С. 518–525.

25. Es'kov VM, Filatova OE. Kompartmentnyj podhod pri modelirovanii nejronnoj seti. Rol' tormoznyh i vozbuzhdayushchih processov [A compartmentalized approach in neural network modeling. The role of inhibitory and excitatory processes]. Biofizika. 1999;44(3):518-25. Russian.

26. Еськов В.М., Филатова О.Е., Ильяшенко Л.К. Компьютерная идентификация замкнутых нейронных сетей // Методы измерения. 1994. Т. 37 (8). С. 967–971.

26. Es'kov VM, Filatova OE, Il'yashenko LK. Komp'yuternaya identifikaciya zamknutyh nejronnyh setej [Computer identification of closed neural networks]. Metody izmereniya. 1994;37(8):967-71. Russian.

27. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 1. С. 4–9.

27. Zilov VG, Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV. Eksperimental'noe podtverzhdenie effekta «Povtorenie bez povtoreniya» N.A. Bernshteyna [Experimental confirmation of the effect of "repetition without repetition" NA. Bernstein]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017;1:4-9. Russian.

28. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальное изучение выборок статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Вестник экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 2. С. 115–117.

28. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

29. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К., Еськов В.В., Миненко И.А. Экспериментальные исследования хаотической динамики биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 400–403.

29. Zilov VG, Hadarcev AA, Ilyashenko LK, Es'kov VV, Minenko IA. EHksperimental'nye issledovaniya haoticheskoj dinamiki biopotencialov myshc pri razlichnyh staticheskih nagruzkah [Experimental studies of chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(4):400-3. Russian.

30. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

30. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

31. Прохоров С.А., Белощенко Д.В., Горбунов Д.В., Горбунова М.Н. Стохастическая оценка параметров электромиограмм при гипотермии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. №4. С. 66–67. DOI: 10.12737/article_5a1bffb1ca5c83.41736749.

31. Prohorov SA, Beloshchenko DV, Gorbunov DV, Gorbunova MN. Stohasticheskaya ocenka parametrov ehlektromiogramm pri gipotermii [Stochastic estimation of electromyogram parameters in hypothermia]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:66-7. DOI: 10.12737/article_5a1bffb1ca5c83.41736749. Russian.

32. Русак С.Н., Еськов В.М., Молягов Д.И., Филато-

32. Rusak SN, Es'kov VM, Molyagov DI, Filatova OE.

ва О.Е. Ежегодная динамика климатических факторов и здоровья населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югра // Экология человека. 2013. № 11. С. 19–24.

Ezhegodnaya dinamika klimaticheskikh faktorov i zdorov'ya naseleniya v KHanty-Mansijskom avtonomnom okruge-YUgra [Annual dynamics of climatic factors and population health in Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra]. EHkologiya cheloveka. 2013;11:19-24. Russian.

33. Филатова Д.Ю., Веракса А.Н., Берестин Д.К., Стрельцова Т.В. Стохастическая и хаотическая оценка нейромускулярной системы человека в условиях охлаждения // Экология человека. 2017. № 8. С. 15–20.

33. 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.

34. Филатова О.Е., Еськов В.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Феномен статистической нестабильности и оценка произвольных и непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 3. С. 224–232.

34. Filatova OE, Es'kov VV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Fenomen statisticheskoj nestabil'nosti i ocenka proizvol'nykh i neproizvol'nykh dvizhenij cheloveka [The phenomenon of statistical instability and evaluation of arbitrary and involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(3):224-32. Russian.

35. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Алиев Н.С., Глазова О.А. Философия науки на пути трансформации и нового понимания гомеостатических систем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2017. №4. С. 85–95.
DOI: 10.12737/article_5a1c06382460e9.65048933.

35. Filatova OE, Hadarceva KA, Aliev NS, Glazova OA. Filosofiya nauki na puti transformacii i novogo ponimaniya gomeostaticheskih sistem [Philosophy of science on the way of transformation and new understanding of homeostatic systems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2017;4:85-95.
DOI: 10.12737/article_5a1c06382460e9.65048933. Russian.

36. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работниц нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

36. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na dinamiku serdechno-sosudistykh sistem rabotnits neftegazovogo kompleksa [The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

37. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Паб В. Основы теории хаоса-самоорганизации в спорте // Международная интегративная медицина. 2017. Т 4. С. 57–65.

37. KHadarcev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Filatov MA, Pab V. Osnovy teorii haosa-samoorganizacii v sporte [Fundamentals of chaos theory-self-organization in sports]. Mezhdunarodnaya integrativnaya medicina. 2017;4:57-65. Russian.

38. Яхно В.Г., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Башкатова Ю.В. Парадокс Еськова-Филатовой в оценке параметров биосистем // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №3. С. 20–26.
DOI: 10.12737/article_59c49ca69df199.85201052.

38. YAhno VG, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, Bashkatova YUV. Paradoks Es'kova-Filatovoj v ocenke parametrov biosistem [The Eskov-Filatova paradox to the estimation of the parameters of biosystems]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2017;3:20-6.
DOI: 10.12737/article_59c49ca69df199.85201052. Russian.

Библиографическая ссылка:
Филатова О.Е., Инюшкин А.Н., Баженова А.Е., Григорьева С.В. Динамика биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 275–283. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16263

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 284–291
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 284–291

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264

ХАОС НЕЙРОСЕТЕЙ МОЗГА – ОСНОВЫ ЕГО ЭВРИСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В.М. ЕСЬКОВ[*], В.А. ХРОМУШИН[**], В.Ф. ПЯТИН[***], В.В. ЕСЬКОВ[*]

[*]ООО «КБ "АССА"», ул. Энергетиков, д. 22, офис 706, г. Сургут, ХМАО-Югра, 628412, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия
[***]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Аннотация. Обсуждаются базовые принципы работы нейросетей мозга, обеспечивающие его эвристическую деятельность. Показано, что наряду с особыми свойствами нейронов (связи нейронов, пороговые свойства и т.д.) реальные и искусственные нейросети обладают еще двумя особыми свойствами: многократные реверберации в активности нейросетей и их хаотическая динамика биоэлектрической активности в виде электроэнцефалограмм. Введение этих двух свойств резко изменяет свойства нейроэмуляторов. Мозг человека при этом способен демонстрировать эвристическую деятельность. Нейроэмуляторы с этими свойствами решают задачи системного синтеза, т.е. находят главные диагностические признаки (параметры порядка) среди многих. В этом случае увеличивается размерность фазового пространства состояний, т.е. мы переходим от размерности m к n, где $n << m$. При этом, устраняется и неопределенность 1-го типа в медицине.

Ключевые слова: реверберации, хаос параметров, квазиаттракторы, системный синтез.

Введение. Существуют различные трактовки и описания эвристической деятельности мозга человека. Однако, они все в итоге приводят к возможности решения и творческих задач в виде установления новых законов в науке, создание выдающихся (необычных) шедевров в литературе и искусстве. Подчеркнем, что любое такое действие приводит к новым и особым результатам в интеллектуальной деятельности человека [4,12,16,17].

До настоящего времени никем даже не выдвигались гипотезы о возможных механизмах такой эвристической деятельности. Существующие на сегодня искусственные нейросети в виде *нейрокомпьютеров* (НЭВМ) или их виртуальных аналогов нейроэмуляторов, которые мы будем также обозначать как НЭВМ, учитывают только несколько базовых свойств *нейросетей мозга* (НСМ), в частности, пороговые свойства нейронов, их коммуникативность (объединение в НСМ), и в НЭВМ вводится еще принцип обратной ошибки (*back propagation*).

Подчеркнем, что этих свойств совершенно недостаточно для реализации эвристической деятельности мозга и его аналогов – НЭВМ. В настоящем сообщении мы предлагаем введение двух новых (и особых) свойств НСМ в работу НЭВМ, что обеспечивает совершенно новые свойства нейроэмуляторов (НЭВМ). При этом решается задача системного синтеза – отыскание параметров порядка (главных диагностических признаков в медицине и биологии). До настоящего времени эта задача во всей математике, психологии, медицине не решена в общем виде. В науке отсутствуют алгоритмы нахождения параметров порядка [2,19,22,24,26].

Системный синтез как пример эвристики. Прежде всего, выделим главную идею эвристической деятельности человека: отыскание новых закономерностей, законов, получение новой информации в целом там, где обычные методы науки (стохастика, например) не могут дать никакой полезной информации. Иными словами, где тысячи ученых не смогли установить закономерности там, где один (в режиме инсайта) гений может получить правильное решение задачи.

В этом случае обычно применяются методы функционального анализа или стохастики, но, при этом, никто другой, кроме одного человека (гения) не смог на основе традиционной *детерминистско-стохастической науки* (ДСН) решить поставленную задачу. Еще более выдающиеся результаты могут быть получены, если в итоге эвристической деятельности получаются новые теории, возникают совершенно новые объяснения известным (или вновь от-

крытым) явлениям. Создание новой теории (и в рамках этой новой теории, новых методов и нового аппарата исследований) является вершиной эвристической деятельности. В этом процессе (в эвристике, как в методе) мы сейчас выделяем два принципиальных момента: создание нового (метода, технологии, теории) и построение моделей (некоторых адекватных схем, процессов), которые это новое могли бы описать [1].

Механизм этих двух реализаций (новое и модель описания этого нового) доступно может быть представлен на примере решения задачи системного синтеза. Напомним, что сейчас в общей теории систем (в кибернетике в других науках), активно разрабатывается системный анализ. В этом случае по уже существующим переменным и их динамикам строятся модели различных процессов и систем. Системный синтез в отличие от системного анализа, ставит обратную проблему: как по уже имеющимся данным определить главные переменные (они называются параметрами порядка) и по ним уже найти истинные модели сложных процессов (джокеры).

Очевидно, что если мы уже получили данные, которые с позиций ДСН не могут решить нашу проблему исследований, то в рамках ДСН эту проблему никогда не удастся решить в принципе, и только эвристическая деятельность нейросетей мозга человека может обеспечить решение этой проблемы. На сегодня большинство научно-технических проблем уже решено, и мы подошли к границе ДСН в изучении таких систем, которые не могут являться объектами изучения современной науки (ДСН). В частности, такими системами являются живые системы, которые мы сейчас обозначаем как *системы третьего типа* (СТТ) или *гомеостатические системы* (ГС) [2,4-13,16,17,19,22-24,26].

Еще раз подчеркнем, что для процессов, которые не могут быть изучены в рамках ДСН, необходимо применять другие методы и другие теории, выходящие за рамки современной науки, и это, в первую очередь, будут живые системы. Их изучение – это уже эвристическая деятельность, и высококлассные врачи именно этим и занимаются, когда на фоне традиционных методов вроде должна быть картина одна заболевания, но в действительности диагноз другой. Талантливый врач и в такой ситуации найдет эвристическое решение и добьётся положительного результата в лечении [7-11,13,23].

Таким образом, в работе талантливого врача на первое место выходит правильно поставленный диагноз. Это означает особый выбор главных диагностических признаков – параметров порядка x_1^* из всех x_1, которые входят в общий вектор состояния организма больного $x=x(t)=(x_1,x_2,\ldots x_m)^T$, где m – размерность *фазового пространства состояний* (ФПС) для конкретного больного. Последнее чрезвычайно важно, т.к. каждый человек болеет особым *M* образом, его организм уникален, и что для пациента *M* было значительным признаком x_i, то для другого пациента *N* будет малозначительным. Это и есть основа индивидуализированной медицины, когда пациенты различаются между собой, и для каждого нужно создавать свое особое ФПС. В этом особом ФПС его размерность n будет меньше общей m ($n<<m$), а эти x_i^* и будут параметрами порядка для организма данного человека в данных условиях (при данном заболевании).

Сейчас уже уверенно можно говорить о том, что и второй раз заболев этим же заболеванием мы все-таки получим набор диагностических признаков, который будет другим (для первого заболевания n_1, а для другого – n_2 и $n_1 \neq n_2$). Диагностические признаки x_i^* в наборе n_1 и n_2 тоже могут не совпадать. Это и составляет основу индивидуализированной медицины. От пациента к пациенту, от первого заболевания ко второму заболеванию может меняться и размерность фазового пространства ($n_1 \neq n_2$ и n_1, $n_2 < m$). При этом может изменяться набор диагностических признаков x_i^*, т.е. могут быть количественные и качественные изменения. Сейчас медицина не обращает на это внимание, все происходит в рамках стандартов, и от этого рано или поздно придется уходить [7,14,15,18,20,21,23]. Стандарты в медицине не применимы для отдельного больного [14,15,18,20,21,25].

Этот уход от методов ДСН, на наш взгляд, следует начать с разработки новых методов анализа и синтеза диагностических признаков x_1, которые обеспечивают разделение гомеостаза здорового человека – H_1 и его гомеостаза H_2 при том или ином заболевании. Очевидно, что $H_1 \neq H_2$, это разные гомеостазы, но довольно часто традиционная стохастика показывает их совпадение. По всем сразу (или по многим) x_1 ДСН не показывает различий, выборки x_1 до

заболевания (H_1) и при заболевании (H_2) не дают статистических различий. Получается, что здоровый человек не отличается по x_1 от своего патологического состояния. Это реальный кризис современной медицины [3,14,15,18,20,21, 23,25].

Если $H_1 \neq H_2$, но статистика показывает, что $H_1 = H_2$, то возникает неопределенность первого типа, эта классификация принята в *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС), и тогда возможен уход из ДСН и переход к новой теории гомеостаза. Эта теория базируется на методах теории хаоса-самоорганизации, а неопределенность первого типа раскрывается путем использования двух подходов: или расчета параметров *квазиаттракторов* (КА) или путем использования НЭВМ в необычных для них режимах. Эти режимы мы предложили исходя из реальной работы НСМ, для которых характерны хаос и реверберации повторения биоэлектрической активности мозга в виде *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ) [6,8-11,13].

Системный синтез с помощью аналогов НСМ. Мы подошли к проблеме системного синтеза (его реализации на базе НЭВМ), когда необходимо определить параметры порядка – наиболее важные (главные) диагностические признаки x_i^*. В этом случае, мы переходим от базовой размерности m ФПС к малой размерности n ($n \ll m$) путем отбрасывания m-n признаков из общих x_i и переходу к x_i^*. Подчеркнем, что эта процедура может (и должна) совершаться для каждого больного, даже если статистика не показывает существенных различий между выборками x_i до болезни (H_1) и после заболевания (H_2). Объясняется это тем, кроме неопределенности первого типа (выборки x_1 совпадают для $H_1 \neq H_2$) существует неопределенность второго типа [2,5,6,8-11,13].

При неопределенности второго типа мы не можем получить подряд у одного и того же человека (в неизменном гомеостазе) статистическое совпадение для любой *j-й* и *j+1* выборок. В ТХС и новой теории гомеостаза доказано, что совпадение двух соседних выборок (их статистических функций $f_1(x_1)$ и $f_{j+1}(x_1)$) возможно с крайне малой вероятностью. В частности, $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ с вероятностью $p \leqslant$_0,05 для многих параметров гомеостаза x_i. Это образует второй принцип организации СТТ – ГС, и он выполняется для всех (нами уже изученных) параметров x_1. Тогда получается, что любая выборка (от одного испытуемого) имеет уникальный характер, следующая выборка j+1 будет другой, и сравнение выборок x_1 в двух разных гомеостазах ($H_1 \neq H_2$) бессмысленно, т.к. они могут совпасть, а могут быть и различны статистически. Все выборки уникальны (неповторимы!) [2,5,6,8,9,13-15,18,20,25].

Нет никакого смысла вообще сравнивать выборки между здоровым человеком и состоянием его организма при заболевании, т.к. и в H_1, и в H_2 любая выборка уникальна (j-я выборка отличается от j+1-й). Что с чем сравнивать, и, главное, как правильно их сравнивать, если все выборки в любом гомеостазе, даже неизменном, будут разными. Мы это проверили на примере 16-ти нозологических единиц (патология сердечно-сосудистой системы, метаболический синдром, эндометриоз, гестоз, гиперплазии эндометрия, хронический сальпингоофорит, четыре вида патологии легких, и при других заболеваниях). Везде картина одинаковая: в неизменном гомеостазе (H_1 или H_2, не имеет значения) мы, при повторных измерениях, имеем хаотический калейдоскоп выборок x_1 диагностических признаков у одного и того же пациента [1,4,12,14-26].

Непрерывный хаос выборок x_1 у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) характеризует гомеостаз организма любого человека на планете Земля. Только крайне выраженные патологии дают совпадение (например, при эпилептическом припадке все выборки ЭЭГ больного статистически совпадают). Известно, что перед смертью работа сердца человека становится крайне регулярной, и мы тоже получим полное (почти) совпадение выборок *кардиоинтервалов* (КИ). Но это очень редкий случай. В норме получить совпадение выборок ЭЭГ или КИ можно с вероятностью $p \leqslant 0{,}05$ – крайне малая величина. Подчеркнем, что существует доверительная вероятность β=0,95, которая гарантирует совпадение данной выборки с генеральной совокупностью (или попадание внутрь доверительного интервала). У нас все наоборот, с вероятностью p>0,95 выборки не совпадают с $p \geqslant 0{,}95$.

Возникает критическая ситуация с дальнейшим применением статистики в биологии и медицине (с чем и как мы работали медицине, биологии, психологии, экологии и других «не точных» науках)? Наступает кризис ДСН, и он обусловлен именно реальностью неопределен-

ностей первого и второго типов и дальнейшей полной невозможностью использовать статистику в медицине и биологии. Любая выборка параметров x_1 гомеостаза уникальна, и она не имеет устойчивого формализованного закона, по ней мы не можем судить о состоянии гомеостаза (изменяется ли он под действием каких-либо внешних воздействий или в процессе заболевания)?

Неопределенности первого и второго типов могут быть разрешены в рамках новой теории гомеостаза и ТХС. Мы сейчас предлагаем использовать НЭВМ в двух новых режимах работы, которые подобны работе НСМ человека [6,14,15,18,20,21,23,25]. Это составляет новое направление в развитии ТХС [5,8-11,13].

Действительно, мы доказали в ТХС, что выборки ЭЭГ невозможно произвольно повторить два раза подряд (если только у человека нет эпилептического припадка). ЭЭГ всегда демонстрируют хаос своих выборок, вероятность совпадения двух выборок ЭЭГ крайне мала ($f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)$ с $p\leqslant 0{,}05$). Мы высказали гипотезу, если искусственную нейронную сеть (НЭВМ) заставить работать в хаотическом режиме и при этом многократно повторять одну и ту же процедуру настройки НЭВМ (для одинаковых исходных выборок), то в режиме хаоса и многократных $N\geqslant 1000$ реверберациях (итераций настройки нейронной сети) мы можем приблизить работы НЭВМ к работе реальных НСМ. В этом случае в ЭЭГ генерируются колебания, и они хаотичны. Именно это сейчас мы реализовали с нейронными эмуляторами в рамках новой запатентованной программы и метода (способа) для обычной ЭВМ [5-11,13-15,18,20,21,23,25]. Оказалось, что если число итераций сделать большим, $N\geqslant 1000$ и на каждой такой итерации задавать хаотически (из равномерного интервала $w_{i0}\in(0,1)$) начальные веса признаков, то после 1000-ой итерации мы получаем (статистически) ранжирование вновь регистрируемых весов w_i диагностических признаков x_1 (находим для каждой такой выборки w_i их среднее значение в рамках статистики: $< w_i > = \sum_{J=1}^{N} wij/1000$, где j=1,2,3...,1000 – номер итерации – настройки нейронного эмулятора) [6,25].

Экспериментально установлено, что после N=1000 итераций мы получаем устойчиво две значащие цифры для $<w_i>$ после запятой, что вполне достаточно для медицины и биологии (погрешность $z\leqslant 1\%$). Эти две процедуры мы сейчас рекомендуем делать во всех случаях, т.к. статистика (если она показывает различия) не совсем точно может давать информацию о значимости (о весе) диагностического признака x_i. Поскольку выборки плавают (имеет место неопределенность второго типа), то статистика при таких сравнениях не работает (в принципе!), ее нельзя применять для оценки значимых различий (и самой значимости) признаков x_i.

Наступает завершающая стадия применения стохастики в медицине, в целом, и, особенно, она не применима при индивидуальной работе с каждым пациентом (их выборки уникальны). Мы предлагаем использовать НЭВМ для выявления наиболее значимых (главных) признаков x_i^*, что является, фактически, эвристической деятельностью мозга врача (когда он ставит правильный диагноз при недостающей информации о больном) [6,25].

Сейчас с помощью нейронного эмулятора в необычном режиме мы используем решение задачи системного синтеза, когда из многих переменных мы находим главные и используем их в практической деятельности врача. Подчеркнем еще раз – эта процедура крайне необходима, т.к. она исключает и неопределенность второго типа (выборка x_i уникальна, она не несет информацию) и мы исключаем неопределенность первого типа (когда статистика открыто не показывает свое бессилие – выборки для H_1 и H_2 совпадают статистически, но $H_1\neq H_2$). Нейронные эмуляторы в наших двух режимах (реверберации и хаос) решают фундаментальные задачи в медицине – нахождение параметров порядка там, где ДСН бессильна.

Выводы:

1. Эвристическая деятельность мозга направлена на творческую деятельность, когда имеется недостаток информации и когда правильный и полный ответ невозможно получить (для ученого, врача, психолога и т.д.). Недостаток информации и отсутствие явной логической цепочки в рассуждениях – признак эвристики. Однако, сейчас при изучении систем третьего типа – гомеостатических систем (живых систем) – мы сталкиваемся с принципиально новой ситуацией: получаемая информация исходно искажена, а методы, которыми обрабатывают исходные данные, неверны (стохастика не работает в описании гомеостатических систем), что завершает применение сто-

хастики в медицине.

2. В этой ситуации на помощь приходит теория хаоса и самоорганизации (в виде использования нейронных эмуляторов и расчета параметров квазиаттракторов). В настоящем сообщении мы остановились на двух необычных режимах работы нейронных эмуляторов (реверберации, $N \geqslant 1000$ и хаос начальных параметров весов признаков w_{i0}). В этом необычном режиме решаются сразу две задачи: мы избавляемся от неопределенности первого типа (выборки совпадают) и неопределенности второго типа (выборки от одного испытуемого не совпадают, это будет для гомеостатической системы всегда). Очевидно, что такая процедура крайне необходима и для медицины (особенно индивидуальной), и для биологии, и для психологии (и многих других не точных наук).

CHAOS OF THE BRAIN NEURAL NETWORKS - THE BASIS OF ITS HEURISTIC ACTIVITY

V.M. ESKOV[*], V.A. KHROMUSHIN[**], V.F. PIATIN[***], V.V. ESKOV[*]

[*]LLC «CB "ASSA"», Russia, 628412, HMAO-Ugra, Surgut, 22 Energetikov St., office 706.
[**]FSBEI HE "Tula State University", Russia, 300012, Tula, Lenin Avenue, 92.
[***]FSBEI HE "Samara State Medical University", Russia, 443099, city of Samara,89 Chapaevskaya St.

Abstract. The basic principles of the work of neural networks of the brain that provide its heuristic activity are discussed. It is shown that real and artificial neural networks have special properties of neurons: both neuron connections, threshold properties, and multiple reverberations in the activity of neural networks and their chaotic dynamics of bioelectric activity in the form of electroencephalograms. Reverb and chaos dramatically change the properties of neural emulators. At the same time, the human brain demonstrates heuristic activity. Neural emulators with these properties solve the problems of system synthesis, i.e. find the main diagnostic features (order parameters) among many. In this case, the dimensionality of the phase space of states increases, i.e. we have a transition from dimension m to n, where $n << m$. At the same time, it is eliminated type 1 ambiguity in medicine.

Key words: reverberation, chaos of parameters, quasi-attractors, systemic synthesis.

Работа выполнена по грантам РФФИ № 18-07-00161 «Разработка вычислительной системы мониторинга и моделирования параметров организма жителей Севера РФ» и № 18-47-860001 «Разработка вычислительной системы для идентификации параметров тремора при стресс-воздействиях в психофизиологии»

Литература

1. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. 254 с.

2. Бетелин В.Б., Еськов В.М., Галкин В.А., Гавриленко Т.В. Стохастическая нестабильность в динамике сложных гомеостатических систем // Математические доклады. 2017. № 95 (1). С. 92–94. DOI: 10.1134/S1064562417010240.

3. Буданов В.Г., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Попов Ю.М. Эволюция понятия гомеостаза в рамках трех парадигм: от организма человека к социумам и биосфере Земли // Complexity. Mind. Postnonclassic. 2015. № 2. С. 55–65.

References

1. Bernshteyn NA. O postroenii dvizheniy [About construction of movements]. Moscow: Medgiz; 1947. Russian.

2. Betelin VB, Es'kov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stohasticheskaya nestabil'nost' v dinamike slozhnyh gomeostaticheskih sistem [Stochastic instability in the dynamics of complex homeostatic systems]. Matematicheskie doklady. 2017;95(1):92-4. DOI: 10.1134/S1064562417010240. Russian.

3. Budanov VG, Hadarcev AA, Filatova OE, Popov YUM. EHvolyuciya ponyatiya gomeostaza v ramkah trekh paradigm: ot organizma cheloveka k sociumam i biosfere Zemli [Evolution of the concept of homeostasis within three paradigms: from the human body to the societies and the earth's biosphere]. Complexity. Mind. Postnonclassic. 2015;2:55-65. Russian.

4. Денисова Л.А., Прохоров С.А., Шакирова Л.С., Филатова Д.Ю. Хаос параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях широтных перемещений // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 133–142. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15989.

4. Denisova LA, Prohorov SA, SHakirova LS, Filatova DYU. Haos parametrov serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov v usloviyah shirotnyh peremeshchenij [Chaos of parameters of cardiovascular system of schoolchildren in conditions of latitudinal movements]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;25(1):133-42. Russian. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15989.

5. Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Феномен статической нестабильности в системах секреции типа 3: Complexity // Техническая физика. 2017. Т. 62, №. 11. С. 1611–1616.

5. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems – complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6. Russian.

6. Еськов В.В., Филатова О.Е., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В. Хаотическая динамика параметров нейромышечной системы и проблемы эволюции Complexity // Биофизика. 2017. Т. 62, № 6. С. 961–966.

6. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic dynamics of neuromuscular system parameters and the problems of the evolution of complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6. Russian.

7. 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. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Teorema Glensdorfa - Prigozhina v opisanii khaoticheskoy dinamiki tremora pri kholodovom stresse [The Glensdorf-Prigogine theorem in the description of the chaotic dynamics of a tremor in cold stress]. Ekologiya cheloveka. 2017;5:27-32. Russian.

8. Еськов В.М., Баженова А.Е., Вохмина Ю.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Гипотеза Н.А. Бернштейна в описании хаотической динамики непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 1. С. 14–23.

8. Es'kov VM, Bazhenova AE, Vohmina YUV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Gipoteza N.A. Bernshtejna v opisanii haoticheskoj dinamiki neproizvol'nyh dvizhenij cheloveka [Hypothesis N. Ah. Bernstein in the description of chaotic dynamics of involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(1):14-23. Russian.

9. Еськов В.М., Гудков А.Б., Баженова А.Е., Козупица Г.С. Параметры тремора у женщин с различной физической подготовкой в условиях Севера России // Экология человека. 2017. № 3. С. 38–42.

9. Es'kov VM, Gudkov AB, Bazhenova AE, Kozupica GS. Parametry tremora u zhenshchin s razlichnoj fizicheskoj podgotovkoj v usloviyah Severa Rossii [Tremor parameters in women with different physical training in the North of Russia]. EHkologiya cheloveka. 2017;3:38-42. Russian.

10. Еськов В.М. Еськов В.В., Вохмина Ю.В., Горбунов Д.В., Ильяшенко Л.К. Энтропия Шеннона в исследовании стационарных режимов и эволюция сложных систем // Вестник Московского Университета: физика. 2017. Т. 72, № 3. С. 309–317.

10. 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.

11. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вохмина Ю.В. Формализация эффекта «Повторение без повторений», открытого Н.А. Бернштейном // Биофизика. 2017. Т. 62, № 1. С. 143–150.

11. Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vohmina YUV. Formalizaciya ehffekta «Povtorenie bez povtorenij», otkrytogo N.A. Bernshtejnom [Formalization of the "Repetition without repetition" effect opened by N. Ah. Bernstein.]. Biofizika. 2017;62(1):143-50. Russian.

12. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей па-

12. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikho-

радигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. №. 1. С. 3–17.

logii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

13. Еськов В.М. Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция представлений о гомеостазе: Детерминизм, стохастика и хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 809–820.

13. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochasticsand Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20. Russian.

14. Зилов В.Г., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В. Экспериментальное подтверждение эффекта «Повторение без повторения» Н.А. Бернштейна // Вестник экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 1. С. 4–8.

14. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;1:4-8. Russian.

15. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Еськов В.М. Экспериментальное изучение выборок статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Вестник экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164, № 2. С. 115–117.

15. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

16. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К., Еськов В.В., Миненко И.А. Экспериментальные исследования хаотической динамики биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 400–403.

16. Zilov VG, KHadarcev AA, Ilyashenko LK, Es'kov VV, Minenko IA. EHksperimental'nye issledovaniya haoticheskoj dinamiki biopotencialov myshc pri razlichnyh staticheskih nagruzkah [Experimental studies of chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(4):400-3. Russian.

17. Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Колосова А.И., Макеева С.В. Сравнительный стохастический и хаотический анализ параметров внимания учащихся в аспекте их работоспособности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2017. № 4. С. 21–33.

17. Zinchenko YUP, Filatov MA, Kolosova AI, Makeeva SV. Sravnitel'nyj stokhasticheskij i khaoticheskij analiz parametrov vnimaniya uchashchikhsya v aspekte ikh rabotosposobnosti [Comparative stochastic and chaotic analysis of the parameters of students ' attention in the aspect of their performance]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya. 2017;4:21-33. Russian.

18. Ильяшенко Л.К., Баженова А.Е., Берестин Д.К., Григорьева С.В. Хаотическая динамика параметров треморограмм в условиях стресс-воздействий // Российский журнал биомеханики. 2018. Т. 22, № 1. С. 62–71.

18. Il'yashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigor'eva SV. KHaoticheskaya dinamika parametrov tremorogramm v usloviyakh stress-vozdejstvij [Chaotic dynamics of tremorogramm parameters under stress effects]. Rossijskij zhurnal biomekha-niki. 2018;22(1):62-71. Russian.

19. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Алиев Н.Ш., Воробьева Л.А. Хаос параметров гомеостаза функциональных систем организма человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 1. С. 143––153. DOI:10.24411/1609-2163-2018-15990

19. Pyatin VF, Es'kov VV, Aliev NSH, Vorob'eva LA. Haos parametrov gomeostaza funkcional'nyh sistem organizma cheloveka [Chaos of homeostasis parameters of functional systems of human body]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;25(1):143-53. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15990. Russian.

20. Филатова О.Е., Баженова А.Е., Ильяшенко Л.К., Григорьева С.В. Оценка параметров треморо-

20. Filatova OE, Bazhenova AE, Il'yashenko LK, Grigor'eva SV. Ocenka parametrov tremoro-gramm s

грамм с позиции эффекта Еськова-Зинченко // Биофизика. 2018. Т. 63, № 2. С. 125–130.

pozicii ehffekta Es'kova-Zinchenko [Estimation of parameters of tremorogramm with position of the effect Eskova-Zinchenko]. Biofizika. 2018;63(2):125-30. Russian.

21. Филатова О.Е., Еськов В.В., Филатов М.А., Ильяшенко Л.К. Феномен статистической нестабильности и оценка произвольных и непроизвольных движений человека // Российский журнал биомеханики. 2017. Т. 21, № 3. С. 224–232.

21. Filatova OE, Es'kov VV, Filatov MA, Il'yashenko LK. Fenomen statisticheskoj nestabil'nosti i ocenka proizvol'nykh i neproizvol'nykh dvizhenij cheloveka [The phenomenon of statistical instability and evaluation of arbitrary and involuntary human movements]. Rossijskij zhurnal biomekhaniki. 2017;21(3):224-32. Russian.

22. Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Анализ параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у школьников в условиях широтных перемещений // Экология человека. 2018. № 4. С. 30–35.

22. Filatova DYU, Bashkatova YUV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Analiz parametrov deyatel'nosti serdechno-sosudistoj sistemy u shkol'nikov v usloviyakh shirotnykh peremeshchenij [Analysis of the parameters of the cardiovascular system in schoolchildren in conditions of latitudinal displacement]. EHkologiya cheloveka. 2018;4:30-5. Russain.

23. Шакирова Л.С., Филатова Д.Ю., Ворошилова О.М., Камалтдинова К.Р. Стохастический и хаотический анализ параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях широтных перемещений // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 1. С. 15–20.

23. Shakirova LS, Filatova DYu, Voroshilova OM, Kamaltdinova KR. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz parametrov serdechno-sosudistoy siste-my shkol'nikov v usloviyakh shirotnykh peremeshcheniy [Stochastic and chaotic analysis of parameters of the cardiovascular system of schoolchildren in conditions of latitudinal movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2017;24(1):15-20. Russian.

24. Филатова О.Е., Майстренко Е.В., Болтаев А.В., Газя Г.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на динамику сердечно-сосудистых систем работниц нефтегазового комплекса // Экология и промышленность России. 2017. Т. 21, №7. С. 46–51.

24. Filatova OE, Maystrenko EV, Boltaev AV, Gazya GV. Vliyanie promyshlennykh elektromagnitnykh poley na dinamiku serdechno-sosudistykh sistem rabotnits neftegazovogo kompleksa [The influence of industrial electromagnetic fields on the dynamics of cardiovascular systems of workers in the oil and gas industry]. Ekologiya i promyshlennost' Rossii. 2017;21(7):46-51. Russian.

25. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Филатов М.А., Паб В. Основы теории хаоса-самоорганизации в спорте // Международная интегративная медицина. 2017. Т 4. С. 57–65.

25. KHadarcev AA, Nesmeyanov AA, Es'kov VM, Filatov MA, Pab V. Osnovy teorii haosa-samoorganizacii v sporte [Fundamentals of chaos theory-self-organization in sports]. Mezhdunarodnaya integrativnaya medicina. 2017;4:57-65. Russian.

26. Яхно В.Г., Горбунов Д.В., Булатов И.Б., Горбунов С.В. Термодинамика неравновесных систем И.Р. Пригожина в оценке параметров электромиограмм // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 71–79.
DOI: 10.12737/article_5aaa71fb4ef8f9.94011446.

26. YAkhno VG, Gorbunov DV, Bulatov IB, Gorbunov SV. Termodinamika neravnovesnykh sistem I.R. Prigozhina v ocenke parametrov ehlektromiogramm [The thermodynamics of nonequilibrium systems, Prigogine I. R. in the estimation of the parameters of EMG]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:71-9. DOI: 10.12737/article_5aaa71fb4ef8f9.94011446. Russian.

Библиографическая ссылка:
Еськов В.М., Хромушин В.А., Пятин В.Ф., Еськов В.В. Хаос нейросетей мозга – основы его эвристической деятельности // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 284–291. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16264.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 292–296

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 292–296

УДК: 611.81 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16266

ОРГАНИЗОВАННЫЙ ХАОС В НЕЙРОСЕТЯХ МОЗГА. ПРИЧИНЫ ХАОСА В ДВИЖЕНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

В.М. ЕСЬКОВ[*], Н.А. ФУДИН[**], О.Е. ФИЛАТОВА[*]

[*]БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
пр-т. Ленина, д. 1, г. Сургут, Ханты-Мансийский Автономный округ - Югра АО, 628400, Россия
[**]Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, ул. Моховая, д. 11, стр. 4, Москва, 125009, Россия

Аннотация. В статье объяснены механизмы функционирования нейронов, участвующих в произвольных неповторяющихся движениях, т.е. периодически работающих нейронов. Определена низкая эффективность стохастического подхода и целесообразность расчета параметров квазиаттракторов по реальной координате $x_i(t)$ и ее скорости $x_2=dx_1/dt$.

Определена ***цель работы***, как демонстрация изменений параметров хаоса в рамках теории хаоса и самоорганизации.

Материалы и методы исследования. Изучались амплитудно-частотные характеристики, автокорреляционные функции движения вектора состояния системы в фазовом пространстве состояний, динамику квазиаттракторов из-за непрерывной эволюции организма, как системы третьего типа. Использовались токовихревые датчики движения с регистрацией тремограмм, миограмм.

Результаты и их обсуждение – на фазовой плоскости для тремора получены области квазиаттракторов $s=\Delta x_1\times \Delta x_2$. Показано существенное изменение их размеров при произвольном прицеливании. Для миограмм получены три вида квазиаттракторов (1/4 усилия, максимальное усилие, удержание максимума спустя 30 секунд от начала регистрации).

Заключение. Организация мышечного движения осуществляется хаотически, но в рамках квазиаттракторов, размеры которых коррелируют со степенью произвольных управляющих воздействий. Показана необходимость использования методов теории хаоса и самоорганизации в виде расчета параметров квазиаттракторов.

Ключевые слова: квазиаттракторы, фазовое пространство состояний, миограммы, тремограммы, теория хаоса и самоорганизации.

Введение. Была определена «игра» хаоса и порядка в организации произвольных движений млекопитающих [6,8]. В частности, установлено, что периодически работающие нейроны могут участвовать в произвольных (уникальных и неповторяющихся) движениях и наоборот – непериодически работающие нейроны участвуют в организации непроизвольных движений. Этот феномен был представлен, как таковой, без объяснения возможных механизмов таких процессов и, главное, без представления методов моделирования синхронных и асинхронных движений.

Однако, требуется формализация феноменологии, что возможно в рамках нового подхода, основанного на регистрации фазовых координат биосистем в многомерных фазовых пространствах [1-4].

Эффективность традиционного стохастического подхода в оценке динамики *сложных биосистем* (*complexity*) – низкая, при этом надо многократно повторять серии экспериментов и сравнивать их по Вилкоксону. Надежней и проще рассчитывать параметры *квазиаттракторов* по реальной координате $x_1(t)$ и ее скорости $x_2=dx_1/dt$. Площади (объемы) *квазиаттракторов* реально отражают состояние параметров физиологических функций, в частности, миограмм, нейрограмм и постурального тремора – треморограмм. Такой подход в оценке *complexity* – пока единственный и эффективный. Мы полагаем, что на всех уровнях организации движений хаос имеет определенный порядок, который можно описывать в рамках традиционной стохастики и *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [5, 12].

Цель исследования – продемонстрировать как изменяются параметры хаоса в рамках ТХС, основанной на особых неопределенностях биосистем, подобных теории Гейзенберга в физике.

Материалы и методы исследования. Наши экспериментальные исследования по ре-

гистрации электронейрограмм и миограмм более четверти века назад показали отсутствие возможностей использования традиционных стохастических подходов в изучении биоэлектрической активности нервов и мышц. При повторных их регистрациях мы не смогли установить закономерности в поведении *амплитудно-частотных характеристик* (АЧХ) и *автокорреляционных функций – A(t)*. Одновременно и непрерывно (для разных выборок) изменяется *статистическая функция распределения – f(x)*, описывающая получаемые выборки переменных $x_1(t)$ в виде последовательности регистрируемых значений биопотенциалов (активность нервов и мышц).

Непрерывная хаотическая динамика *x(t)* представляется в виде хаотически чередующихся АЧХ, *A(t)* и *f(x)*, что объясняется фундаментальным свойством *complexity* – их вектор состояния $x_1(t)$, его производная в виде $x_2=dx_1/dt$ и даже вторая производная $x_3=dx_2/dt$ совершают в таком двумерном (или трехмерном) *фазовом пространстве состояний* (ФПС) общего вектора $x=x(t)=(x_1, x_2, x_3)^T$ непрерывное и хаотическое движение, т.е. $dx/dt\neq 0$ постоянно! Однако, это движение *x(t)* в ФПС за счет самоорганизации биосистем происходит в рамках ограниченных объемов V_G ФПС, где $V_G=\Delta x_1\times\Delta x_2\times\Delta x_3$. Здесь Δx_i – вариационные размахи любой координаты $x_i(t)$) и именно эти *VG* (мы их обозначили как *квазиаттракторы*, т.к. они могут изменяться из-за непрерывной эволюции биосистем) могут являться характеристиками электрофизиологических и биомеханических параметров физиологических систем – *complexity*. Такие системы мы обозначили как *системы третьего типа* и определили их 5 базовых свойств [7,9-11].

Естественно, полностью от стохастики отказываться нельзя даже на фоне $dx/dt\neq 0$ и непрерывного изменения *f(x)*. Оказалось, что если биосистема – *complexity* будет находиться якобы в одинаковом физиологическом состоянии, то ее регуляторные системы, контролируемые выходом – нейрограммами и миограммами, будут демонстрировать непрерывный хаос. В табл. 1 и 2 представлены две матрицы попарного сравнения 10-ти миограмм одного испытуемого, находящегося в двух разных состояниях напряжения разгибателя левого мизинца (мышечное усилие регистрировалось динамометром). Получаемые выборки (колебания биопотенциалов мышц) $x_1(t)$ образовали 10 разных выборок, которые по критерию Вилкоксона сравнивались на предмет их отнесения к одной генеральной совокупности. Аналогичные результаты получены для нейрограмм, например, для диафрагмального нерва.

Таблица 1

Матрица сравнения 10-ти миограмм (10×10) при 25% от максимума мышечного напряжения по критерию Вилкоксона *p*<0,05

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1		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
3	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		0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,02		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
7	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		**0,11**	0,03
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,11**		0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00	

Таблица 2

Матрица сравнения 10-ти миограмм (10×10) при максимальном мышечном напряжении по критерию Вилкоксона *p*<0,05

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1		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
3	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	**0,97**	**0,29**	0,00	**0,71**
5	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
7	0,00	0,00	0,00	**0,97**	0,00	0,00		0,00	**0,19**	**0,18**
8	0,00	0,00	0,00	**0,29**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,19**	0,00		0,00
10	0,00	0,00	0,00	**0,71**	0,00	0,00	**0,18**	0,00	0,00	

В первом случае (1/4 усилий по сокращению мышцы от максимального значения) мы имеем только одно «совпадение» (*k*=1) пары выборок (0,11), а при максимальном напряжении – управлении со стороны *центральной нервной системы* (ЦНС) число пар, относящихся к одной генеральной совокупности, резко возрастает (*k*=5), т.е. происходит переход от хаоса к стохастическому порядку. Пятикратное увеличение пар «совпадений» – это «цена» управления хаосом со стороны ЦНС биоэлектрической активности нервов и мышц. Нарастание драйвов управления от ЦНС сказывается и на макроуровне в виде изменений параметров постурального тремора. Однако, это не проявляется в рамках стохастики, т.к. ни АЧХ, ни *A(t)* не дают видимых стохастических совпадений, поэтому нами предлагаются методы ТХС в виде расчета *квазиаттракторов*.

Результаты и их обсуждение. Если брать за первую фазовую переменную $x_1(t)$ положение пальца по отношению к датчику для миограмм $x_1(t)$ – это биопотенциалы, а за вторую фазовую координату $x_2=dx_1/dt$ – скорость изменения x_i, то на фазовой плоскости для тремора мы получим некоторую область S (в виде *квазиаттрактора* $S=\Delta x_1 \cdot \Delta x_2$, где Δx_i – вариационные размахи), внутри которой вектор $x(t)=(x_1, x_2)^T$ будет совершать непрерывное ($dx/dt\neq0$) и хаотическое движение. Границы этого движения по x_1 и x_2 подобны ограничениям Гейзенберга для квантовой частицы в виде $\Delta x_1 \times \Delta x_2 \geqslant h/4\pi m$, где x_1 и x_2 имеют аналогичный смысл (координата и скорость), а масса (m) в правой части представляет специфику такого неравенства (у каждой частицы m своя!).

Для *complexity* мы предлагаем аналогичный принцип, только неравенство имеет модифицированный вид $V_{Gmax} \geqslant \Delta x_1 \times \Delta x_2 \geqslant V_{Gmin}$, т.е. постулируется существование 2-х граничных *квазиаттракторов* вместо одного для квантовой частицы. В эксперименте это выглядит как изменение объемов V_{Gmax} при попытках со стороны ЦНС задать управляющие воздействия. В этом случае изменяются параметры *квазиаттракторов* V_{Gmax}, которые и характеризуют управление в биомеханических (и др.) сложных системах. Например, при прицеливании хаос $x(t)$ остается неизменным ($dx/dt\neq0$, $f(x)$ изменяются, автокорреляционные функции не стремятся к нулю!), но размеры *квазиаттракторов* резко изменяются.

На рис. представлены треморограммы и *квазиаттракторы* испытуемого до прицеливания (1-А) и после прицеливания (1-В). Очевидно, что только параметры *квазиаттрактора* (площадь S_1 до прицеливания и S_2 после различаются, $S_1>S_2$) можно использовать для количественного сравнения ($V_{G1}>V_{G2}$). Для матриц двух разных нагрузок (табл. 1 и 2) также наблюдается четкое различие в площадях *квазиаттракторов* миограмм, которое коррелирует с величиной развиваемых усилий в мышце. Однако зависимость здесь обратно пропорциональная: нарастание управляющих драйвов на мышцу приводит к увеличению размеров *квазиаттракторов* миограмм. При прицеливании наоборот, ЦНС уменьшает площадь *квазиаттракторов* более чем в 2 раза.

Для миограмм в ФПС мы получаем три вида *квазиаттракторов*: S_1=240 у.е. (соответствует ¼ усилию от максимального), S_2 = 1170 у.е. (соответствует максимальному усилию по сокращению мышцы сгибателя мизинца) и S_3=750 у.е. – удержание максимума спустя 30 секунд от начала регистрации (развитие утомления). Биоэлектрическая активность строго коррелирует по параметрам *квазиаттракторов* с развиваемым усилием в мышце и возникающим утомлением в мышце (¼ силы дает около ¼ площади *квазиаттрактора* от максимума усилий).

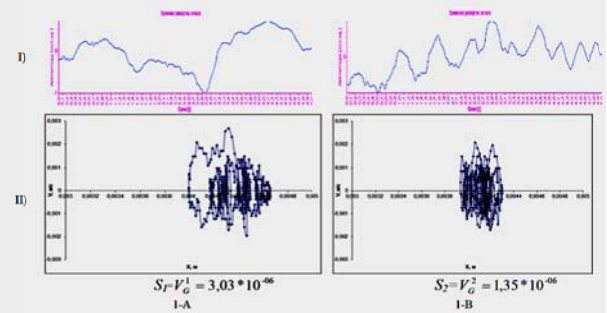


Рис. Треморограммы и квазиаттракторы испытуемого до прицеливания (1-А) и в момент прицеливания (1-В): I – регистрируемый сигнал (треморограммы); II – квазиаттракторы на фазовой плоскости вектора $x(t)$ с координатами x_1, x_2, где x_1 – координата и $x_2=v=dx_1/dt$ – скорость $x_1(t)$ для треморограмм испытуемого

Заключение. Организация различных видов мышечного движения происходит хаотически, но в рамках определенных параметров *квазиаттракторов* (за счет самоорганизации). При стохастическом анализе – усиление управления проявляется в нарастании пар «совпадений» выборок электромиограмм испытуемых, что говорит о частичном переходе хаоса к порядку.

Размеры *квазиаттракторов* биомеханических *систем третьего типа*, коррелируют со степенью управляющих воздействий (прицеливание рис. и регуляция усилий в мышце, табл. 1 и 2), что проявляется в закономерных изменениях размеров *квазиаттракторов*: при прицеливании S уменьшается, а при напряжении мышцы S увеличивается.

Стохастические методы весьма проблемно использовать для анализа электромиограмм и треморограмм и предлагаются методы ТХС в рамках расчета параметров *квазиаттракторов*, внутри которых непрерывно и хаотически движется вектор состояния биомеханической системы $x(t)$. Неопределенность сложных биосистем подобна неопределенностям в квантовой механике, но механизм другой (самоорганизация – хаос).

DYNAMICS OF COMPLEX BIOSYSTEMS: AN ORGANIZED CHAOS IN NEURAL NETWORKS OF THE BRAIN CAUSES THE CHAOS IN HUMAN MOVEMENTS

V.M. ESKOV[*], N.A. FUDIN[*], O.E. FILATOVA[**]

[*]*Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Yugra AO, 628400, Russia*
[**]*Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences of the Scientific Research P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology, Mokhovaya St., 11, buil. 4, Moscow, 125009, Russia*

Abstract. The article explains the mechanisms of functioning of neurons involved in random, non-repeating movements, i.e. intermittent neurons. Low efficiency of the stochastic approach and the feasibility of calculating the parameters of quasi-attractors on the real coordinate $x_i(t)$ and its velocity $x_2=dx_1/dt$ is determined.

The **research *purpose*** is to demonstrate the changes of parameters of chaos in the framework of the theory of chaos and self-organization.

Material and methods. The amplitude-frequency characteristics, the autocorrelation functions of the motion state vector of the system in the phase state space, the dynamics of quasi-attractors of the continuous evolution of the organism, as a system of the third type were studied. The eddy-current sensors of motion with the registration of tremograms, myograms were used.

Results. On the phase plane for tremor there are the areas of quasi-attractors $s=\Delta x_1\times \Delta x_2$. A significant change in their dimensions at an arbitrary aiming was revealed. In the myograms there are three types of quasi-attractors (1/4 efforts, maximum force, maximum retention after 30 seconds from start of registration).

Conclusion. The organization of muscle movement is chaotic, but within the framework of quasi-attractors, whose sizes correlate with the degree of arbitrary controlled impacts. The necessity of use of methods of the theory of chaos and self-organization in the calculating forms of the parameters of quasi-attractors is demonstrated.

Key words: quasi-attractors, phase space of states, myograms, tremorograms, the theory of chaos and self-organization.

Литература

1. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е. Особенности измерений и моделирования биосистем в фазовых пространствах состояний // Измерительная техника. 2010. № 12. С. 53–57.

2. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Проблема выбора оптимальных математических моделей в теории идентификации биологических динамических систем // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2004. Т. 3, № 2. С. 150–152.

3. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова О.Е. Флуктуации и эволюции биосистем – их базовые свойства и характеристики при описании в рамках синергетической парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 17–19.

References

1. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE. Osobennosti izmereniy i modelirovaniya biosistem v fazovykh prostranstvakh sostoyaniy [Features of measurements and modeling of biological systems in the phase space of states]. Izmeritel'naya tekhnika. 2010;12:53-7. Russian.

2. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Khadartsev AA. Problema vybora optimal'nykh matematicheskikh modeley v teorii identifikatsii biologicheskikh di-namicheskikh system [The problem of choosing the optimal mathematical models in the theory of dynamical systems identification of biological]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2004;3(2):150-2. Russian.

3. Es'kov VM, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova OE. Fluktuatsii i evo-lyutsii biosistem – ikh bazovye svoystva i kharakteristiki pri opisanii v ramkakh si-nergeticheskoy paradigm [Fluctuation and evolution are the basic property of biosystem according to synergetic paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(1):17-9. Russian.

4. Еськов В.М., Еськов В.В., Хадарцев А.А., Филатов М.А., Филатова Д.Ю. Метод системного синтеза на основе расчета межаттракторных расстояний в гипотезе равномерного и неравномерного распределения при изучении эффективности кинезитерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 3. С. 106–110.

5. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

6. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 67–82.

7. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410.

8. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T. and others. Neural population dynamics during reaching // Nature. 2012. Vol. 487. P. 51–56.

9. Eskov V.M. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development // Emergence: Complexity and Self-organization. 2014. Vol. 16, №2. P. 107–115.

10. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011. Vol. 53(12). P. 1404–1410.

11. 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. Vol. 55(9). P. 1096–1100.

12. Khadartsev A.A., Eskov V.M. Chaos Theory and Self-organization Systems in the Recovery Medicine (Scientific Review) // Integr Med Int. 2014. Vol. 1. P. 226–233. DOI: 10.1159/000377679.

4. Es'kov VM, Es'kov VV, Khadartsev AA, Filatov MA, Filatova DYu. Metod sistemnogo sinteza na osnove rascheta mezhattraktornykh rasstoyaniy v gipoteze ravnomernogo i neravnomernogo raspredeleniya pri izuchenii effektivnosti kineziterapii. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(3):106-10. Russian.

5. Zinchenko YuP, Khadartsev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticheskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

6. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYu. Neopredelennost' i neprognoziruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine [Uncertainty and unpredictability - basic properties of systems in biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:67-82. Russian.

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

8. Churchland MM, Cunningham JP, Kaufman MT. and others. Neural population dynamics during reaching. Nature. 2012;487:51-6.

9. Eskov VM. Evolution of the emergent properties of three types of societies: The basic law of human development. Emergence: Complexity and Self-organization. 2014;2(16):107-15.

10. Eskov VM, Eskov VV, Filatova OE. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states. Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). 2011;53(12):1404-10.

11. Eskov VM, Gavrilenko TV, Kozlova VV, Filatov MA. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems. Measurement Techniques. 2012;55(9):1096-100.

12. Khadartsev AA, Eskov VM. Chaos Theory and Self-organization Systems in the Recovery Medicine (Scientific Review) // Integr Med Int. 2014;1:226-33. DOI: 10.1159/000377679.

Библиографическая ссылка:
Еськов В.М., Фудин Н.А., Филатова О.Е. Организованный хаос в нейросетях мозга. Причины хаоса в движениях человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 292–296. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16266

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 297–303
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 297–303

УДК: 616-002 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16204

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГАНГРЕНЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ОСНОВЕ НЕЧЕТКИХ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

С.А. ПАРХОМЕНКО[*], Т.И. СУББОТИНА[**], Е.А. БОЙЦОВА[***], И.И. ХРИПИНА[***], Е.В. ЦЫМБАЛ[*]

[*]ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского», ул. Новый поселок, стр. 1, пос. Новый – госпиталь, п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская обл., 143420, Россия
[**]ФГБОУ ВО Тульский государственный университет, медицинский институт, ул. Болдина, 128, Тула, 300028, Россия
[***]ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Россия, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

Аннотация. Целью исследования является улучшение качества принимаемых решений в задаче оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей за счет использования адекватного математического аппарата и оптимального состава информативных признаков характеризующих различные проявления жизнедеятельности. Объектом исследования являются пациенты с различной степенью тяжести течения гангрены нижних конечностей. Результаты, предлагаемые в данной работе, основываются на шестилетнем (с 2011 года) наблюдении за 400 больными в возрасте от 30 до 85 лет с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, у части которых наблюдались различные стадии гангрены нижних конечностей, вплоть до критической ситуации, требующей ампутации нижних конечностей.

В ходе проведения исследований по получению моделей оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей был выбран математический аппарат исследования – метод синтеза гибридных нечетких решающих правил в сочетании с теорией измерения латентных переменных с моделью Г. Раша. С использованием выбранного математического аппарата были получены математические модели оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей в виде непрерывной нечеткой переменной (шкалы) и в виде функций принадлежности к четырем классам характеризующим объем некротического поражения стопы. В результате математического моделирования и статистических испытаний было показано, что по всем классам состояний диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность не ниже 0,86, что позволяет рекомендовать полученные модели к использованию в практической медицине. Ориентируясь на выделяемые классы степени тяжести целесообразно в выбираемые схемы лечения вводить соответствующие контрагентные медикаментозные составляющие антиагреганты (клопидогрель), сулодексид, низкомолекулярные гепарины, антиагреганты + низкомолекулярные гепарины + солкосерил, что позволяет снизить количество ампутаций при гангрене нижних конечностей на 65 % и для 80% больных обеспечить социальную адаптацию с выполнением желаемых функций.

Полученные математические модели следует использовать в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов как в виде программного обеспечения смартфонов и планшетных компьютеров так и в составе мощных систем поддержки принятия решений, включая телемедицинские системы.

Ключевые слова: гангрена нижних конечностей, нечеткие математические модели, степень тяжести.

Введение. Одной из важных задач ведения пациентов с ишемическим поражением нижних конечностей является своевременное выявление отрицательных тенденций в развитии заболевания с проведением адекватных профилактических и лечебных мероприятий [2,3]. Особенно актуальной эта задача является при лечении пациентов с *гангреной нижних конечностей* (ГНК).

Гангрена нижних конечностей относится к опасной патологии, грозящей не только потерей конечности, но и несущей угрозу жизни пациента.

Работами отечественных и зарубежных ученых было убедительно показано, что повысить качество оказания медицинских услуг па-

циентам, страдающим гангреной нижних конечностей значительно уменьшив количество ампутаций и летальных исходов, можно обеспечивая своевременную и точную оценку степени тяжести для исследуемой патологии за счет использования современных математических методов, информационных и интеллектуальных технологий.

Одной из важных задач, связанных с повышением качества медицинского обслуживания больных с ГНК является достаточно точная оценка степени тяжести исследуемого заболевания. Своевременная и точная оценка степени тяжести ГНК позволяет выбирать адекватные схемы профилактики и лечения, снижая риски инвалидизации, ампутации и летальных исходов.

Анализ работ посвященных оценке состояния больных страдающих гангреной нижних конечностей, показал, что наиболее близкой к решаемой в данной статье задаче являются работы [2,3], в которых описана нечеткая модель оценки уверенности в появлении и развитии гангрены нижних конечностей позволяющая классифицировать четыре степени уверенности в исследуемом процессе. Однако по отношению к решаемой в работе задаче известная модель обладает низкой чувствительностью, специфичностью и эффективностью относительно задачи классификации степени тяжести гангрены нижних конечностей.

Цель исследования – улучшение качества принимаемых решений в задаче оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей за счет использования адекватного математического аппарата и оптимального состава информативных признаков характеризующих различные проявления жизнедеятельности.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являются пациенты с различной степенью тяжести течения гангрены нижних конечностей.

Результаты, предлагаемые в данной работе, основываются на шестилетнем (с 2011 года) наблюдении за 400 больными в возрасте от 30 до 85 лет с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, у части которых наблюдались различные стадии гангрены нижних конечностей, вплоть до критической ситуации, требующей ампутации нижних конечностей.

Исследования, в виде разведочного анализа, проводились с использованием традиционных статистических методов, реализуемых программой *STATISTICA* 6.0, а так же методологии синтеза гибридных нечетких решающих правил [5,8,9,11-13,15] с привлечением методов теории измерения латентных переменных [1,3] модификаций методов разведочного анализа, ориентированного на синтез нечетких моделей принятия решений.

В ходе проведенных исследований было установлено, что задача оценки уровня ишемического поражения нижних конечностей носит нечеткий характер, что делает целесообразным для ее решения использование методологии синтеза гибридных нечетких решающих правил, опирающуюся на данные разведочного анализа и технологию мягких вычислений с широким привлечением экспертов исследуемой предметной области, количественный и качественный состав которых определялся методами принятыми в квалиметрии [6,10]. Для решения всех поставленных в работе задач эксперты привлекали технологию Делфи.

Для проверки качества работы предлагаемых математических моделей формировались репрезентативные контрольные выборки и рассчитывались такие показатели как: *диагностическая чувствительность* (ДЧ); *диагностическая специфичность* (ДС); *диагностическая эффективность* (ДЭ). При объеме выборки по 100 человек на каждый из четырех классов степени тяжести ГНК обеспечивается оценка вероятности правильной классификации на уровне 0,95.

На первом этапе исследований на экспертном уровне было принято решение оценку степени тяжести ГНК производить на непрерывной шкале *STG* с выделением на ней четырех классов состояний: S_1 – объем некротического поражения стопы от 5 до 20%; S_2 – объем некротического поражения стопы от 20 до 40%; S_3 – объем некротического поражения стопы от 40 до 60 %; S_4 – тотальное некротическое поражение стопы без перехода на голень. Для выбранных классов состояний эксперты определили пять информативных комплексных показателей: уверенность в появлении и развитии гангрены *UGB* предложенный в работах [2,3]; комбинированный гемостазиологический показатель *UGG* определяемый по *Д-димеру* (ДД), *гемоцестеину* (*GC*); *тромбоцитам* (*TR*) и *активированному частичному протромбиновому времени* (АЧТВ); комбинированный иммунологический показатель *UGI* определяемый по *системе комплемента* (*SK*), *антителам комплиментам эндотоксинам* (АКЭ), *антителам к*

сосудистой стенке (ACC); уровень длительного психоэмоционального поражения (*YH*), определяемый по методикам описанным в работах [6,7,11,12]; показатель уверенности в возникновении и развитии гангрены определяемый по электрическим характеристикам биологически активных точек «связанных» с сосудистыми заболеваниями ног (*IUB*), определяемый по методике описанной в работах [4,10,14].

Все перечисленные показатели определялись в соответствии с общей методологией синтеза гибридных нечетких решающих правил описанной в работах [8-13,15] с использованием модифицированной нечеткой модели Е. Шортлифа:

$$Q_r(q+1) = Q_r(q) + \mu_r(x_{i+1})\left[1 - Q_r(q)\right], \quad (1)$$

где Q_r уверенность в принимаемых решениях по каждому из комплексных показателей *r;* $Q_1=UGB$, $Q_2=UGG$, $Q_3=UGI$, $Q_4=YH$, $Q_5=IUB$, $\mu_{Qr}(x_i)$ – функция принадлежности к критической стадии развития гангрены вычисляемая по признаку x_i для комплексного показателя *r;* $Q_r(1)=\mu_{Qr}(x_1)$.

Например функция принадлежности $\mu_{UGG}(GC)$ для комплексного показателя *UGG* по признаку гемоцестиин $x_i=GC$ определяется выражением:

$$\mu_{UGG}(GC) = \begin{cases} -0,03GC + 0,15, \text{ если } GC < 5; \\ 0, \text{ если } 5 \le GC < 20; \\ 0,0875GC - 0,175, \text{ если } 20 \le GC < 60; \\ 0,35, \text{ если } GC \ge 60. \end{cases}$$

Проведенный разведочный анализ показал, что *VGB, UGG, UGI, YH* и *IUB* по отношению к интегральной оценке степени тяжести *STG* ГНК носят скрытый (латентный) характер. Поэтому с учетом рекомендаций [1,3] целесообразно проверить их роль и информативную ценность с использованием теории измерения латентных с моделью Г. Раша.

С этой целью для показателей, характеризующих *STG* была составлена таблица индикаторных переменных, по которой с использованием интерактивного пакета *RUMM* 2020 производилась оценка целесообразного использования комплексных показателей Q_r для расчета *STG*.

В результате обработки данных этой таблицы пакетом *RUMM* 2020 была получена таблица ранжирования индикаторных переменных по критерию ХИ–квадрат представленная на рис.

	Seq	Item	Type	Location	SE	FitResid	DF	ChiSq	DF	Prob
4	4	1004	Poly	0,781	0,167	0,189	32,20	0,311	2	0,856166
2	2	1002	Poly	-0,053	0,133	-0,990	32,20	2,370	2	0,305809
5	5	10005	Poly	-0,452	0,139	0,250	32,20	2,377	2	0,304742
3	3	10003	Poly	0,174	0,130	1,541	32,20	2,963	2	0,22,7313
1	1	10001	Poly	-0,451	0,150	0,168	32,20	3,500	2	0,173752

Рис. Характеристики эффективности индикаторных переменных

Анализ рис 1 по методике описанной в работах [10,11,15] показывает что все выбранные индикаторные переменные соответствуют латентной переменной степень тяжести гангрены нижних конечностей (*STG*).

С учетом рекомендаций [3,9,10] интегральный показатель характеризующий степень тяжести гангрены нижних конечностей *STG* определяется выражением

$$STG(q+1) = STG(q) + Q(q+1)[1 - STG(q)], \quad (2)$$

где *STG(1)=UGB=Q(1); Q(2)=UGG; Q(3)=UGI; Q(4)=YH; Q(5)=IUB.*

Используя шкалу *STG* как базовую переменную эксперты определили на ней функции принадлежности к выбранным классам состояний ω_r (*r=S1, S2, S3, S4*).

$$\mu_{S1}(STG) = \begin{cases} 0,9, \text{ если } STG < 0,2; \\ -4,5STG + 1,8, \text{ если } 0,2 \le ST < 0,4; \\ 0, \text{ если } ST \ge 0,4, \end{cases}$$

$$\mu_{S2}(STG) = \begin{cases} 0, \text{ если } STG < 0,2; \\ 4,5STG - 0,9, \text{ если } 0,2 \le STG < 0,4; \\ 0,9, \text{ если } 0,4 \le STG < 0,5; \\ -4,5STG + 3,15, \text{ если } 0,5 \le STG < 0,7; \\ 0, \text{ если } STG \ge 0,7, \end{cases}$$

$$\mu_{S3}(STG) = \begin{cases} 0, \text{ если } STG < 0,5; \\ 9STG - 4,5, \text{ если } 0,5 \le STG < 0,6; \\ 0,9, \text{ если } 0,6 \le STG < 0,7; \\ -9STG + 7,2, \text{ если } 0,7 \le STG < 0,8; \\ 0, \text{ если } STG \ge 0,8, \end{cases}$$

$$\mu_{S4}(STG) = \begin{cases} 0, \text{ если } STG < 0,7; \\ 9STG - 6,3, \text{ если } 0,7 \le ST < 0,8; \\ 0,9, \text{ если } ST \ge 0,8, \end{cases}$$

В соответствии с рекомендациями [3,9,10] уверенность в отнесении обследуемого к классу ω_r определяется выражением

$$UG_r = \max\left[\mu_{S1}(STG), \mu_{S2}(STS), \mu_{S3}(STG), \mu_{S4}(STG)\right] \quad (3)$$

При равенстве двух функций принадлежности пациент относится к более тяжелой стадии заболевания.

Результаты математического моделирования и экспертного оценивания показали, что уверенность в приведенной классификации для наиболее часто встречающихся значениях информативных признаков определяется на уровне 0,87.

Результаты и их обсуждение. Используемый метод синтеза гибридных нечетких решающих правил активно использует опыт и знания экспертов внося определенную долю субъективизма в качественные характеристики получаемых математических моделей.

С целью объективизации оценки качества работы полученных решающих правил из наблюдаемой группы людей были сформированы 4 контрольные выборки по 100 человек на каждый из четырех классов степени тяжести ГНК с точно установленной степенью тяжести. Для каждой из контрольных выборок определялись *диагностическая чувствительность* (ДЧ), *диагностическая специфичность* (ДС) и *диагностическая эффективность* (ДЭ).

Результаты расчета показателей качества оценки степени тяжести ГНК приведены в табл.

Анализ результатов контрольных статистических испытаний полученных решающих правил показал, что они практически совпадают с результатами математического моделирования и экспертного оценивания, что позволяет их рекомендовать к использованию в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов.

В ходе проведения исследований по получению моделей оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей был выбран математический аппарат исследования – метод синтеза гибридных нечетких решающих правил в сочетании с теорией измерения латентных переменных с моделью Г. Раша. С использованием выбранного математического аппарата были получены математические модели оценки степени тяжести гангрены нижних конечностей в виде непрерывной нечеткой переменной (шкалы) и в виде функций принадлежности к четырем классам характеризующим объем некротического поражения стопы.

Таблица

Результаты расчета показателей качества на контрольных выборках

Класс ω_r	Показатели качества		
	ДЧ	ДС	ДЭ
*S*1	0,86	0,91	0,88
*S*2	0,92	0,94	0,93
*S*3	0,88	0,91	0,90
*S*4	0,89	0,87	0,88

Примечание: ДЧ=ИП/n_r(r=*S1, S2, S3, S4*), ДС= ЛО/n_A; ДЭ=(ИП+ЛО)/(n_r+ n_A);
ИП – истинно положительный результат численно равный количеству людей исследуемого класса состояний ω_r правильно классифицируемых решающим правилом; ЛО – ложно отрицательный результат, численно равный количеству людей альтернативного класса ω_A правильно классифицируемых решающих правилом; ω_A – альтернативный класс, не содержащий пациентов с точно установленным классом ω_r относительно которого рассчитываются показатели качества

В результате математического моделирования и статистических испытаний было показано, что по всем классам состояний диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность не ниже 0,86, что позволяет рекомендовать полученные модели к использованию в практической медицине.

Ориентируясь на выделяемые классы степени тяжести целесообразно в выбираемые схемы лечения вводить соответствующие контрагентные медикаментозные составляющие антиагреганты (клопидогрель), сулодексид, НМГ, антиагреганты+НМГ+солкосерил, что позволяет снизить количество ампутаций при ГНК на 65 % и для 80% больных обеспечить социальную адаптацию с выполнением желаемых функций.

Полученные математические модели следует использовать в медицинской практике сосудистых хирургов и ангиологов как в виде программного обеспечения смартфонов и планшетных компьютеров так и в составе мощных систем поддержки принятия решений, включая телемедицинские системы.

ASSESSING THE SEVERITY OF GANGRENE OF THE LOWER EXTREMITIES BASED ON FUZZY MATHEMATICAL MODELS

A.S. PARKHOMENKO[*], T.I. SUBBOTINA[**], E.A. BOYTSOVA[***], I.I. KHRIPINA[***], YE.V. TSYMBAL[*]

[*]3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky
pos. Novyy –hospital, p / o Arkhangel'skoye, Krasnogorskiy district, Moskovsky region., 143420, Russia
[**] Tula sSate University, Boldin Str., 128, 300028, Tula, Russia
[***] South-Western State University, 50 let Oktyabrya Str., 94, Kursk, 305040, Russia, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru

Abstract. The research purpose is to improve the quality of decision-making in the problem of assessing the severity of the gangrene of the lower extremities through the use of adequate mathematical apparatus and the optimal composition of informative features characterizing various manifestations of life. The study subjects are the patients with varying degrees of severity of gangrene of the lower extremities. The proposed results are based on a six-year (since 2011) follow-up of 400 patients aged 30 to 85 years with chronic obliterating diseases of the lower limb arteries, some of whom had different stages of lower limb gangrene, up to a critical situation requiring amputation of the lower limbs.

To obtain models for assessing the severity of gangrene of the lower extremities, a mathematical apparatus of the study, the authors have chosen a method for the synthesis of hybrid fuzzy decision rules in combination with the theory of measurement of latent variables with the model of G. Rush. Using the selected mathematical apparatus, mathematical models were obtained for estimating the severity of the gangrene of the lower extremities in the form of a continuous fuzzy variable (scale) and in the form of membership functions to four classes characterizing the volume of necrotic foot lesion. As a result of mathematical modeling and statistical tests, it was shown that diagnostic sensitivity, specificity and efficiency are not lower than 0.86 for all classes of States, which allows to recommend the obtained models for use in practical medicine. Focusing on the allocated classes of severity, it is advisable to introduce the appropriate counteragent drug components of antiplatelets (clopidogrel), sulodexide, low molecular weight heparins, antiaggregants + low molecular weight heparins + solcoseryl into the selected treatment regimens, which allows to reduce the number of amputations in the gangrene of lower extremities by 65% and for 80% of patients to ensure social adaptation with the performance of the desired functions.

The obtained mathematical models should be used in the medical practice of vascular surgeons and angiologists both in the form of software for smartphones and tablets and as part of powerful decision support systems, including telemedicine systems.

Keywords: gangrene of the lower extremities, fuzzy mathematical models, severity level.

Литература

1. Бойцов А.В., Лазурина Л.П., Кореневская С.Н., Шуткин А.Н. Применение теории измерения латентных переменных для формирования пространства информативных признаков в задачах оценки функционального состояния человека // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. 2014. №6(57). С. 52–58.

2. Быков А.В., Пархоменко С.А., Бойцов А.В., Хрипина И.И. Оценка уверенности в развитии гангрены нижних конечностей на основе моделей Г. Раша и Е. Шортлифа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017.

References

1. Bojcov AV, Lazurina LP, Korenevskaya SN, SHutkin AN. Primenenie teorii izmereniya latentnyh peremennyh dlya formirovaniya prostranstva informativnyh priznakov v zadachah ocenki funkcional'nogo sostoyaniya cheloveka [Application of the theory of measurement of latent variables for the formation of the space of informative features in the task of evaluation of human functional state]. Izvestiya YUgo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie. 2014;6(57):52-8. Russian.

2. Bykov AV, Parhomenko SA, Bojcov AV, Hripina II. Ocenka uverennosti v razvitii gangreny nizhnih konechnostej na osnove modelej G. Rasha i E. SHortlifa [Assessment of confidence in the development of gangrene of the lower extremities based on the mod-

Т.16, №4. С. 878–887.

3. Быков А.В., Кореневская С.Н., Пархоменко С.А., Стародубцева Л.В. Прогнозирование появления и развития гангрены нижних конечностей с использованием нечетких интеллектуальных технологий: монография. Курск «Издательский дом ВИП», 2017. 420 с.

4. Гадалов В.Н., Кореневский Н.А., Снопков В.Н. Математические модели рефлекторных систем организма человека и их использование для прогнозирования и диагностики заболеваний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11, № 2. С. 515–521.

5. Емельянов С.Г., Кореневский Н.А., Быков А.В. Прогнозирование степени тяжести развития ишемического процесса в сердце, головном мозге и нижних конечностях на основе нечетких моделей // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. №9. С. 4–9.

6. Конева Л.В., Кореневский Н.А., Дегтярев С.В. Оценка уровня психоэмоционального напряжения и утомления по показателям, характеризующим состояние внимания человека // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т. 11, № 4. С. 993–1000.

7. Кореневская С.Н., Шкатова Е.С., Магеровский М.А., Шуткин А.Н. Аппаратно-программный комплекс для психофизиологических исследований на базе платформы ANDROID с AFE-интерфейсом // Медицинская техника. 2016. №5. С. 24–27.

8. Кореневский Н.А. Проектирование систем принятия решений на нечетких сетевых моделях в задачах медицинской диагностики и прогнозирования // Телекоммуникации. 2006. №6. С. 25–31.

9. Кореневский Н.А. Использование нечеткой логики принятия решений для медицинских экспертных систем // Медицинская техника. 2015. № 1. С. 33–35.

els G. Rasch and E. Shortliffe]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2017;16(4):878-87. Russian.

3. Bykov AV, Korenevskaya SN, Parhomenko SA, Starodubceva LV. Prognozirovanie poyavleniya i razvitiya gangreny nizhnih konechnostej s ispol'zovaniem nechetkih intellektual'nyh tekhnologij: monografiya [Prediction of the appearance and development of gangrene of the lower extremities with the use of fuzzy intellectual technologies]. Kursk «Izdatel'skij dom VIP»; 2017. Russian.

4. Gadalov VN, Korenevskij NA, Snopkov VN. Matematicheskie modeli reflektornyh sistem organizma cheloveka i ih ispol'zovanie dlya prognozirovaniya i diagnostiki zabolevanij [Mathematical models of reflex systems of the human body and their use for disease prediction and diagnosis]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2012;11(2);515-21. Russian.

5. Emel'yanov SG, Korenevskij NA, Bykov AV. Prognozirovanie stepeni tyazhesti razvitiya ishemicheskogo processa v serdce, golovnom mozge i nizhnih konechnostyah na osnove nechetkih modelej [Forecasting the severity of the ischemic process in the heart, brain and lower extremities on the basis of fuzzy models]. Biomedicinskaya radioehlektronika. 2016;9:4-9. Russian.

6. Koneva LV, Korenevskij NA, Degtyarev SV. Ocenka urovnya psihoehmocional'nogo napryazheniya i utomleniya po pokazatelyam, harakterizuyushchim sostoyanie vnimaniya cheloveka [Assessment of the level of psycho-emotional stress and fatigue in terms of indicators characterizing the state of human attention]. Sis-temnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2012;11(4):993-1000. Russian.

7. Korenevskaya SN, SHkatova ES, Magerovskij MA, SHutkin AN. Apparatno-programmnyj kompleks dlya psihofiziologicheskih issledovanij na baze platformy ANDROID s AFE-interfejsom [Hardware-software complex for psychophysiological research based on the platform ANDROID with AFE-interface]. Medicinskaya tekhnika. 2016;5:24-7. Russian.

8. Korenevskij NA. Proektirovanie sistem prinyatiya reshenij na nechetkih setevyh modelyah v zadachah medicinskoj diagnostiki i prognozirovaniya [Design of decision-making systems on fuzzy network models in the problems of medical diagnosis and forecasting]. Telekommunikacii. 2006;6:25-31. Russian.

9. Korenevskij NA. Proektirovanie sistem prinyatiya reshenij na nechetkih setevyh modelyah v zadachah medicinskoj diagnostiki i prognozirovaniya [Design of decision-making systems on fuzzy network models in

the problems of medical diagnosis and forecasting]. Telekommunikacii. 2006;6:25-31. Russian.

10. Кореневский Н.А., Серебровский В.И., Коптева Н.А., Говорухина Т.Н. Прогнозирование и диагностика заболеваний вызываемых вредными производственными и экологическими факторами на основе гетерогенных нечетких моделей. Курск: ГОСТ. с-х. ак., 2012 С. 231.

10. Korenevskij NA, Serebrovskij VI, Kopteva NA, Govoruhina TN. Prognozirovanie i diagnostika zabolevanij vyzyvaemyh vrednymi proizvodstvennymi i ehkologicheskimi faktorami na osnove geterogennyh nechetkih modelej [Prediction and diagnosis of diseases caused by harmful industrial and environmental factors based on heterogeneous fuzzy models]. Kursk: GOST. s-h. ak.; 2012. Russian.

11. Кореневский Н.А. Принципы и методы построения интерактивных систем диагностики и управления состоянием здоровья человека на основе полифункциональных моделей: автореферат дисс…д.т.н. Санкт Петербург, 1993. 32 с.

11. Korenevskij NA. Principy i metody postroeniya interaktivnyh sistem diagnostiki i upravleniya sostoyaniem zdorov'ya cheloveka na osnove polifunkcional'nyh modelej [Principles and methods of construction of interactive systems of diagnosis and management of human health on the basis of multifunctional models][dissertation]. Sankt Peterburg (Sankt Peterburg region); 1993. Russian.

12. Кореневский Н.А., Филатова О.И., Лукашов М.И., Крупчатников Р.А. Комплексная оценка уровня психоэмоционального напряжения // Биомедицинская радиоэлектроника. 2009. №5. С. 4–9.

12. Korenevskij NA, Filatova OI, Lukashov MI, Krupchatnikov RA. Kompleksnaya ocenka urovnya psihoehmocional'nogo napryazheniya [Complex assessment of the level of psycho-emotional stress]. Biomedicinskaya radioehlektronika. 2009;5:4-9. Russian.

13. Кореневский Н.А., Артеменко М.В., Провоторов В.Н., Новикова Л.А. Метод синтеза нечетких решающих правил на основе моделей системных взаимосвязей для решения задач прогнозирования и диагностики заболеваний // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, №4. С. 881–886.

13. Korenevskij NA, Artemenko MV, Provotorov VN, Novikova LA. Metod sinteza nechetkih reshayushchih pravil na osnove modelej sistemnyh vzaimosvyazej dlya resheniya zadach prognozirovaniya i diagnostiki zabolevanij [Method for the synthesis of fuzzy decision rules based on models of system relationships for solving problems of forecasting and diagnostics of diseases]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2014;13(4):881-6. Russian.

14. Кореневский Н.А., Лазурина Л.П. Энергоинформационные модели рефлексодиагностики. Курск: ОМЦП, 2000. 177 с.

14. Korenevskij NA, Artemenko MV, Provotorov VN, Novikova LA. Metod sinteza nechetkih reshayushchih pravil na osnove modelej sistemnyh vzaimosvyazej dlya resheniya zadach prognozirovaniya i diagnostiki zabolevanij [Method for the synthesis of fuzzy decision rules based on models of system relationships for solving problems of forecasting and diagnostics of diseases]. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2014;13(4):881-6. Russian.

15. Кореневский Н.А., Разумова К.В. Синтез коллективов гибридных нечетких моделей оценки состояния сложных систем // Наукоемкие технологии. 2014. Т. 15, №12. С. 31–40.

15. Korenevskij NA, Razumova KV. Sintez kollektivov gibridnyh nechetkih modelej ocenki sostoyaniya slozhnyh system [Synthesis of hybrid ensembles of fuzzy models for the assessment of complex systems]. Naukoemkie tekhnologii. 2014;15(12):31-40. Russian.

Библиографическая ссылка:
Пархоменко С.А., Субботина Т.И., Бойцова Е.А., И.И. Хрипина, Цымбал Е.В. Оценка степени тяжести гангрены нижних конечностей на основе нечетких математических моделей // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 297–303. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16204

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 304–314
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 304–314

УДК: 611.018.834

НЕЙРОСЕТИ МОЗГА И ИХ МОДЕЛИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОЭМУЛЯТОРОВ

А.Н. ИНЮШКИН[*], М.А. ФИЛАТОВ[**], С.В. ГРИГОРЬЕВА[**], И.Б. БУЛАТОВ[**]

[*]ФГБОУ ВПО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», Московское ш., д. 34, Самара, 443086, Россия
[**]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru

Аннотация. Традиционно динамика биоэлектрической активности мозга, как результат работы нейросетей мозга, описывалась в рамках статистических методов. Однако, последние 25-30 лет начинает реализовываться гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений», что нашло доказательство в виде эффекта Еськова-Зинченко. Целью настоящих исследований является доказательство неустойчивости в работе нейросетей мозга по всем параметрам электроэнцефалограмм. В рамках этого эффекта доказывается непрерывный хаос и реверберации в работе нейросетей мозга. Эти два базовых свойства переносятся на работу нейроэмуляторов. Показано, что задание хаотических начальных значений весов w_{i0} диагностических признаков x_i и многочисленные реверберации (повторение настройки нейросети) обеспечивают системный синтез, т.е. моделируют эвристическую деятельность мозга человека в условиях недостатка информации.

Ключевые слова: хаос, нейросети, эффект Еськова-Зинченко, реверберации.

Введение. Длительное время все науки о мозге использовали при обработке базовых параметров нейросетей (активность отдельных нейронов или *электроэнцефалограмм* – ЭЭГ) традиционные статистические методы. При этом рассчитывались статистические *функции распределения* $f(x_i)$ для параметров x_i ЭЭГ, *спектральные плотности сигналов* – СПС (для ЭЭГ, например), *автокорреляции* $A(t)$ и т.д. Все эти характеристики при этом считались повторяемыми и самовоспроизводимыми в наблюдениях [2-8].

Однако, в 1947 г. Н.А. Бернштейн выдвинул гипотезу о «повторении без повторений» в биомеханике, которая сейчас нашла подтверждение в *эффекте Еськова-Зинченко* (ЭЕЗ). Этот ЭЕЗ доказывает отсутствие статистической устойчивости для подряд получаемых выборок *треморограмм* (ТМГ) у одного испытуемого в неизменном гомеостазе. Если выборки ТМГ статистически не повторяются, то можно было бы предположить, что и работа центрального регулятора любых движений (*нейросетей мозга* – НСМ человека) не может быть произвольно и статистически повторена. Проверке этого утверждения и посвящается настоящая работа [1-7].

Цель исследования – доказательство статистической неустойчивости для подряд получаемых выборок ЭЭГ у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) и использование такого хаоса в работе *нейроэмуляторов* (нейроЭВМ или НЭВМ).

Объекты и методы исследования. Согласно Хельсинской декларации производилась регистрация ЭЭГ у 12-ти человек (в одном и том же отведении). При этом для каждого испытуемого регистрация ЭЭГ производилась за интервал 5 сек. по 15 раз (с одной и той же области мозга), а полученные аналоговые сигналы $x(t)$ квантовались с периодом квантования τ=10 мсек и полученные дискретные значения ЭЭГ (в виде дискретных файлов, в цифре) записывались как выборки $x_i(t)$ таких сигналов (ЭЭГ) [7-14].

Таким образом, для каждого испытуемого было получено 15 выборок ЭЭГ, в каждой выборке находилось по 500 точек (период регистрации ЭЭГ Т=5 сек). Эти 15 выборок ЭЭГ обрабатывались статистически путем сравнения и построения матриц таких парных сравнений выборок ЭЭГ (в виде $x_1(t)$). Для каждого испытуемого строилась своя матрица парных сравнений выборок (по критерию Вилкоксона), которая содержала 105 независимых (разных) пар сравнения ЭЭГ [7,20-28].

В таких матрицах парных сравнений выборок ЭЭГ находились пары выборок, для которых критерий Вилкоксона $P \geqslant 0,05$. В этом случае эти две выборки (эту пару) можно было отнести к одной (общей) генеральной совокупности. Определялись числа k для каждой такой мат-

рицы, т.е. находилось число пар *k,* для которых *P≥0,05.* Одновременно рассчитывалось для этих же выборок ЭЭГ по 15 выборок СПС и по 15 выборок *A(t)* и для каждого испытуемого [17-22,28-32]. В этом случае, еще строились (отдельно) матрицы для СПС и матрицы для *A(t).*

Таким образом, было получено 12 матриц для ЭЭГ, 12 матриц для СПС и 12 матриц для *A(t)* для всех 12-ти испытуемых. В этих матрицах находились k_1 (для ЭЭГ), k_2 (для СПС) и k_3 (для *A(t)*). Производилось сравнение этих k_1, k_2, k_3 для каждого из 12-ти испытуемых.

Результаты и их обсуждение. Сразу отметим, что все 12 полученных значений k_1 для ЭЭГ имели разные значения (иногда k_1 совпадали для отдельных испытуемых), но все эти k_1 не превышали $k_1<40\%$ от всех 105 пар (разных) сравнения выборок ЭЭГ. Для примера мы представляем характерную матрицу (табл. 1), где число $k_1=37$. Это довольно большое число (обычно $k_1\leqslant 25$), но это число менее 40%.

Таблица 1

Матрица парного сравнения ЭЭГ одного и того же здорового человека (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (критическое значение *p*<0,05, число совпадений k_1=37)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	**0.19**	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.04
2	0.00		**0.99**	0.00	**0.06**	**0.93**	0.02	**0.25**	**0.33**	**0.57**	0.00	0.03	0.04	0.00	0.00
3	0.00	0.99		0.00	**0.09**	**0.75**	0.03	**0.21**	**0.50**	**0.95**	0.00	**0.10**	**0.10**	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.03	0.00	**0.51**	0.00	**0.15**	0.00
5	0.00	0.06	0.09	0.00		**0.28**	**0.29**	0.00	**0.88**	**0.11**	0.00	0.00	**0.65**	0.00	0.00
6	0.00	0.93	0.75	0.00	0.28		**0.11**	**0.07**	**0.57**	**0.39**	0.00	**0.09**	**0.40**	0.00	0.00
7	0.19	0.02	0.03	0.00	0.29	0.11		0.00	**0.09**	**0.10**	0.00	0.00	**0.58**	0.00	0.01
8	0.00	0.25	0.21	0.02	0.00	0.07	0.00		0.05	**0.71**	0.00	**0.43**	**0.07**	0.00	0.00
9	0.00	0.33	0.50	0.00	0.88	0.57	0.09	0.05		0.08	0.00	0.00	**0.60**	0.00	0.00
10	0.00	0.57	0.95	0.03	0.11	0.39	0.10	0.71	0.08		0.00	**0.18**	**0.60**	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	**0.30**
12	0.00	0.03	0.10	0.51	0.00	0.09	0.00	0.43	0.00	0.18	0.00		0.00	0.01	0.00
13	0.01	0.04	0.10	0.00	0.65	0.40	0.58	0.07	0.60	0.60	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		0.00
15	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.00	0.00	

В целом, числа k_1 при сравнении выборок ЭЭГ для всех испытуемых невелики *(менее 40 %)* и это говорит о статистической неустойчивости выборок x_i для ЭЭГ у любого испытуемого, находящегося в неизменном гомеостазе (человек спокойно сидел, релаксация). При этом сама ЭЭГ демонстрирует непрерывные и хаотические колебания биопотенциалов мозга, что нами характеризуется как реверберации. Непрерывный хаос ЭЭГ (табл. 1) и хаотические колебания (реверберации) являются главными характеристиками любой биоэлектрической активности НСМ (у нас в виде ЭЭГ). Возникает вопрос: имеет ли это принципиальное значение для работы мозга и как это можно моделировать, если это базовое свойство НСМ?

Эти же выборки ЭЭГ быстрым преобразованием Фурье обрабатывались с целью получения их (выборок) СПС. Для каждого испытуемого таким образом было получено по 15 выборок его СПС (для каждой ЭЭГ) и эти СПС тоже обрабатывались до расчета матриц парных сравнений выборок. Находились тоже 12 матриц парных статистических сравнений (по критерию Вилкоксона, для каждого испытуемого одна, своя матрица СПС), и в них находились k_2. Характерная такая матрица представлена в табл. 2, где число совпадений k_2=48, т.е. несколько превышает табл. 1 для k_1.

Здесь уже $k_2>40\%$, т.е. больше чем k_1, но в любом случае k_2 для СПС не превышает 50% от всех (разных) 105 пар сравнения выборок СПС. Таким образом, и спектральные плотности сигнала не могут демонстрировать статистические совпадения выборок (это неустойчивый процесс). Однако, для СПС мы имеем несколько большую долю стохастики, т.е. k_2 доходит до 50%. Напомним, что в статистике выборки совпадают, если вероятность *P*≥0,95. В нашем случае для табл. 1 и 2 мы тогда должны иметь не менее 97 пар совпадений. При этом подчеркнем, что в наших таблицах каждая пара имеет свою (особую) генеральную совокупность, т.е. даже если мы будем иметь k_2=97, то эти пары в основном будут различны, у них будут разные генеральные совокупности, хотя в табл. 1 мы имеем примеры, когда 3-я выборка совпадает с 8-й, 9-й и 10-й, например (но это редкие явления).

Все это доказывает глобальность ЭЕЗ, когда не только k_2<50%, но и все эти пары имеют разные генеральные совокупности. Подобная закономерность у нас получилась и для автокорреляций *A(t)*, что представлено в табл. 3. Здесь число пар выборок *A(t)* k_3 тоже невелико ($k_3=35$). Обычно $k_3\leqslant 40\%$ для всех 12-ти матриц парных сравнений выборок *A(t)*. Таким образом и *A(t)* тоже демон-

стрирует статистическую неустойчивость выборок, что полностью согласуется с ЭЕЗ. Все это показывает, что НСМ работают хаотично, но в режиме непрерывных реверберацій [7,27-32].

Хаос НСМ по параметрам ЭЭГ (их статистических функций $f(x_i)$), их СПС и $A(t)$ требует аналогичного хаоса и в моделях работы НСМ. Мы сейчас это реализуем на базе нейроэмуляторов, когда многократно заставляем нейроэмулятор решать одну и ту же задачу разделения выборок x_i, описывающих гомеостаз одной и той же группы испытуемых (в неизменном гомеостазе). Тогда на каждой итерации (настройке НЭВМ) мы задаем одни и те же выборки x_i, но при этом хаотически (из равномерного распределения $w_{i0} \in (0,1)$) задаем начальные веса w_{i0} диагностических признаков x_i для данной группы испытуемых [7,8,12,13].

Таблица 2

Матрица парного сравнения СПС ЭЭГ одного и того же здорового человека (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (критическое значение *p*<0,05, число совпадений k_2=48)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	0,01	0,00	0,01
2	0,00		0,47	0,00	0,85	0,71	0,00	0,00	0,06	0,86	0,00	0,00	0,25	0,00	0,59
3	0,00	**0,47**		0,01	0,42	0,91	0,00	0,01	0,09	0,37	0,53	0,00	0,27	0,00	0,27
4	**0,11**	0,00	0,01		0,02	0,01	0,12	0,31	0,96	0,00	0,02	0,05	0,13	0,00	0,10
5	0,00	**0,85**	**0,42**	0,02		0,18	0,00	0,02	0,06	0,98	0,14	0,00	0,03	0,00	0,06
6	0,00	**0,71**	**0,91**	0,01	**0,18**		0,00	0,06	0,01	0,64	0,23	0,00	0,08	0,00	0,34
7	**0,16**	0,00	0,00	**0,12**	0,00	0,00		0,00	0,12	0,00	0,00	0,53	0,00	0,02	0,01
8	0,00	0,00	0,01	**0,31**	0,02	**0,06**	**0,00**		0,73	0,02	0,00	0,16	0,22	0,00	0,42
9	0,00	**0,06**	**0,09**	**0,96**	**0,06**	0,01	**0,12**	**0,73**		0,15	0,37	0,14	0,10	0,00	0,49
10	0,00	**0,86**	**0,37**	0,00	**0,98**	**0,64**	0,00	0,02	**0,15**		0,46	0,00	0,13	0,00	0,38
11	0,00	0,00	**0,53**	0,02	**0,14**	**0,23**	0,00	0,00	**0,37**	**0,46**		0,00	0,53	0,00	0,49
12	**0,93**	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	**0,53**	**0,16**	**0,14**	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,01	**0,25**	**0,27**	**0,13**	0,03	**0,08**	0,00	**0,22**	**0,10**	**0,13**	**0,53**	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,01	**0,59**	**0,27**	0,10	**0,06**	**0,34**	0,01	**0,42**	**0,49**	**0,38**	**0,49**	0,00	0,00	0,00	

Таблица 3

Матрица парного сравнения *A(t)* ЭЭГ одного и того же здорового человека (число повторов *N*=15), использовался критерий Вилкоксона (критическое значение *p*<0,05, число совпадений k_3=35)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,95	0,81	0,30	0,39	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,32	0,08	0,00	0,38
2	**0,95**		0,75	0,80	0,10	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,93	0,04	0,00	0,43
3	**0,81**	**0,75**		0,75	0,58	0,00	0,00	0,38	0,01	0,00	0,00	0,36	0,31	0,00	0,40
4	**0,30**	**0,80**	**0,75**		0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,69	0,02	0,00	0,34
5	**0,39**	**0,10**	**0,58**	0,00		0,00	0,00	0,52	0,14	0,30	0,00	0,01	0,65	0,00	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,07	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	**0,07**		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	**0,20**	**0,29**	**0,38**	**0,11**	**0,52**	0,00	0,00		0,04	0,09	0,00	0,03	0,46	0,00	0,03
9	0,00	0,00	0,01	0,00	**0,14**	0,00	0,00	0,04		0,78	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,30**	0,00	0,00	**0,09**	**0,78**		0,00	0,00	0,07	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	**0,32**	**0,93**	**0,36**	**0,69**	0,01	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,72
13	**0,08**	0,04	**0,31**	0,02	**0,65**	0,00	0,00	**0,46**	**0,28**	**0,07**	0,00	0,00		0,00	0,03
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00
15	**0,38**	**0,43**	**0,40**	**0,34**	**0,12**	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	**0,72**	0,03	0,00	

В качестве примера мы приводим диаграмму расчёта весовых коэффициентов w_i (при настройке НЭВМ) по 6-ти признакам x_i, описывающих состояние *сердечно-сосудистой системы* (ССС) учащихся ХМАО-Югры при их широтных перемещениях. Использовались параметры x_i, описывающие ССС, которые в каждой итерации имели свои (особые) значения весов признаков x_i, что и показывает рис. 1. Здесь вертикальные столбцы (для каждого x_i) показывают их значение (w_i), которое от итерации к итерации меняется хаотически.

Таблица 4

Расчёт весовых w_i для шести признаков - параметров x_i ССС школьников при широтных перемещениях (мальчики) в режиме многих *n* итераций (*n*=1000)

Расчеты итераций по выборкам (*N*≥1000)	Веса w_i признаков x_i после *N*=1000 итераций НЭВМ					
n =1000 j=(1,..., 1000)	x_1 - *SIM*	x_2 - *PAR*	x_3 - *SSS*	x_4 - *SDNN*	x_5 - *INB*	x_6 - *SpO*$_2$
1 и 2	0,22	0,09	0,08	0,12	0,39	1,00
1 и 3	*0,55*	0,33	0,42	**0,62**	*0,55*	**0,87**

Рисунок демонстрирует хаос W_i при хаосе W_{i0}, но в итоге статистически появляется различие между весами признаков, хотя статистика не дает таких различий. В итоге, после *n* итераций (обычно $n \geqslant 1000$) мы получаем существенные различия для x_i, т.е. можно найти параметры порядка – главные диагностические признаки x_i^*, что представлено в табл. 4. Их число *Z* всегда будет небольшим (для табл. 4 имеем *Z*=*n*=3 в виде x_1-*SIM*-

W_1=0,55; x_6-*SpO*2=087; x_4-*SDNN*=0,62), что фактически моделирует эвристическую работу мозга человека. НЭВМ в режиме *n* итераций (с хаосом W_{i0}) дает нам модели эвристической работы мозга человека (врача при постановке правильного диагноза), когда статистика вообще не показывает различий (неопределенность 1-го типа) и мы имеем большой дефицит такой информации об объекте (у нас это параметры ССС при переезде с Севера РФ на Юг).

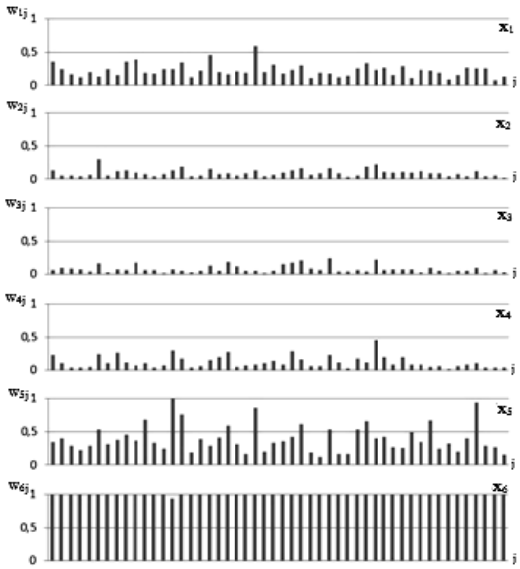


Рис. 1. Диаграмма распределения весов w_i признаков x_i состояния ССС мальчиков в 1-ом и 2-ом измерениях для каждого j-того обучения (метод градиентного спуска) искусственной нейронной сети (*j*=1,.., 1000, (как пример *n*=50)), при хаотическом начальном «встряхивании» $w_{i0} \in (0,1)$ из равномерного распределения

Выводы:

1. Генерация биопотенциалов мозга (в виде ЭЭГ) происходит хаотически. Полученные подряд выборки ЭЭГ, их СПС и *A(t)* статистически не совпадают. Доля стохастики не превышает 50%, но и получаемые параметры между собой тоже статистически не совпадают. Мы имеем множество разных генеральных совокупностей для подряд получаемых выборок, которые все будут различны. Это доказывает ЭЕЗ для ЭЭГ (при этом испытуемые находятся в неизменном гомеостазе).

Если ввести хаос и реверберации в работу НСМ человека (в виде нейроэмуляторов, как моделей НСМ), то при многих реверберациях ($n \geqslant 1000$) получим разделение весов диагностических признаков x_i. Это имитирует работу мозга человека (в режиме эвристики), что находит применение в клинической медицине (при системном синтезе). Очевидны перспективы применения таких НЭВМ (в режиме хаоса и реверберацией) в клинической медицине при постановке правильных диагнозов.

NEURAL BRAIN NETWORKS AND THEIR MODELING THROUGH NEURAL EMULATORS

A.N. INIUSHKIN[*], M.A. FILATOV[**], S.V. GRIGORIEVA[**], I.B. BULATOV[**]

[*]*Samara State Aerospace University of academician C.P. Korolev,*
Moscow highway 34, city of Samara, 443086, Russia
[**]*Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru*

Abstract. Traditionally, the dynamics of the bioelectrical activity of the brain as a result of the operation of the neural networks of the brain, have been described within the framework of statistical methods. However, during 25-30 years the hypothesis of N.A. Bernstein on "repetition without repetition" began to be realized. The proof of this hypothesis is the effect of Eskov-Zinchenko. The purpose of this investigation is to prove instability in the operation of the neural networks of the brain in all parameters of electroencephalograms. As part of this effect, continuous chaos and reverberation in the work of the neural networks of the brain is proved. These two basic properties are transferred to the work of neural emulators. It is shown that the assignment of chaotic initial values of the weights w_{i0} of diagnostic signs x_i and numerous reverberations (repetition of the neural network setting) provide system synthesis, i.e. simulate the heuristic activity of the human brain in conditions of lack of information.

Key words: chaos, neural networks, the effect of Eskov-Zinchenko, reverberation.

Introduction. For a long time, all the sciences of the brain used traditional statistical methods to process the basic parameters of neural networks (the activity of individual neurons or *electroencephalograms* – EEG). The statistical distribution functions $f(x_i)$ were calculated for the x_i parameters of the EEG, the *spectral signals densities* of the— the SSD (for the EEG, for example), the *autocorrelation A(t),* etc. At the same time, all these characteristics were considered repeatable and self-reproducible in observations [2-8].

However, in 1947 N.A. Bernstein put forward the hypothesis of «repetition without repetition» in biomechanics, which has now been confirmed in the *effect of Eskov-Zinchenko* (EEZ). This EEZ proves the absence of statistical stability for successively obtained samples of *tremorograms* (TMG) in one test subject in unchanged homeostasis. If the TMG samples are not statistically repeated, then it can be assumed that the work of the central regulator of any movements (neural *networks of the brain* - human NNB) cannot be arbitrarily and statistically repeated. This paper aims to verify this statement [1-7].

Purpose of the research: proof of statistical instability for successively obtained EEG samples from one test subject (in unchanged homeostasis) and the use of such chaos in the work of neural emulators (neuro-computer).

The object and methods of research. According to the Helsinki Declaration, an EEG was recorded from 12 people (in the same lead). At the same time, for each test subject, the EEG recording was performed in an interval of 5 seconds. 15 times (from the same brain area), and the received analog signals *x(t)* were quantized with a quantization period $\tau=10$ ms and the obtained discrete EEG values (as discrete files, in digital) were recorded as samples $x_i(t)$ such signals (EEG) [7-14].

Thus, 15 EEG samples were obtained for each subject, each sample contained 500 points (EEG recording period T=5 sec). These 15 EEG samples were processed statistically by comparing and constructing matrices of such paired comparisons of EEG samples (as $x_1(t)$). For each test subject, their own matrix of pairwise comparisons of samples was built (according to the Wilcoxon criterion), which contained 105 independent (different) EEG comparison pairs [7,20-28].

In such matrices of paired comparisons of EEG samples there were pairs of samples for which the Wilcoxon *P* criterion is $P\geqslant 0,05$. In this case, these two samples (this pair) could be attributed to one (common) general population. The numbers *k* were determined for each such matrix, i.e. there was a number of pairs *k* for which $P\geqslant 0,05$. At the same time, the same EEG samples were calculated for 15 SSD samples and 15 *A(t)* samples for each subject [17-22,28-32]. In this case, the matrices for the SSD and the matrices for *A(t)* were still (separately) constructed.

Thus, 12 matrices for EEG, 12 matrices for SSD and 12 matrices for *A(t)* for all 12 subjects were obtained. In these matrices were k_1 (for EEG), k_2 (for SSD) and k_3 (for *A(t)*). A comparison of these k_1, k_2, k_3 was made for each of the 12 subjects.

Results of research and discussion. Note that all 12 obtained k_1 values for EEG had different values (sometimes k_1 coincided for individual subjects), but all k_1 did not exceed $k_1<40\%$ of all 105 pairs of (different) comparisons of EEG samples. For example, we present the characteristic matrix (table 1), where the number $k_1=37$. This is a fairly large number (usually $k_1\leqslant 25$), but this number is less than 40%.

In general, the numbers of k_1 when comparing EEG samples for all subjects are small (less than 40%). This fact is evidence of the statistical instability of the x_i samples for the EEG of any test subject in unchanged homeostasis (human was sitting quietly, relaxation). At the same time, the EEG demonstrates continuous and chaotic oscillations of the brain biopotentials (EEG). From our point of view, this is a reverb. Continuous EEG chaos (table 1) and chaotic oscillations (reverberations) are the main characteristics of any bioelectric activity of the NNB (in our case, in the form of EEG). The question arises: is it of fundamental importance for the work of the brain and how can it be modeled if it is the basic property of NNB?

The same EEG samples were processed using the Fourier transform to obtain their (samples) signal spectral densities. For each subject, 15 samples of his SSD were obtained (for each EEG). These SSD were also processed prior to the calculation of the matrix of pairwise comparisons of samples. There were 12 matrices of paired statistical comparisons (according to the Wilcoxon criterion, one for each subject, his own SSD matrix), and they calculated k_2. The characteristic matrix is presented in table 2, where the number of coincidences is k_2=48, i.e. somewhat higher than table 1 for k_1.

In this case, k_2□40%, i.e. more than k_1. But, in any case, k_2 for the SSD does not exceed 50% of all (different) 105 pairs of comparison of SSD sam-

ples. Thus, signal spectral densities cannot demonstrate statistical coincidences of samples (this is an unstable process). However, for SSD, we have a somewhat larger share of stochastics, i.e. k_2 reaches 50%. Recall that in statistics, the samples are the same if the probability $P \geqslant 0,95$. In our case, for the table 1 and table 2 then we must have at least 97 pairs of matches. In this case, we emphasize that in our tables, each pair has its own (special) general population. For example, if we have k_2=97, then these pairs will be basically different, they will have different population sets, although in table 1 we have examples when the 3-rd sample coincides with the 8-th, 9-th and 10-th, for example (these are rare phenomena).

when not only $k_2<50\%$, but all these couples have different general population. A similar pattern is true for autocorrelations *A(t),* which is presented in table 3. Here the number of pairs of samples *A(t)* k_3 is also small (k_3= 35). Usually $k_3 \leqslant 40\%$ for all 12 matrices of paired comparisons of samples *A(t)*. Thus, *A(t)* also demonstrates the statistical instability of the samples, which is fully consistent with EEZ. All this shows that the NNB work chaotically, but in the mode of continuous reverberations [7,27-32].

Chaos NNB according to EEG parameters (their statistical functions $f(x_i)$), their SSD and *A(t)* requires similar chaos in the models of the operation of the NNB. Now we are implementing this on the basis of neural emulators (or neuro-computer), when we repeatedly force the neural emulator to solve the same problem of separating samples xi, describing the homeostasis of the same group of subjects (in constant homeostasis). Then at each iteration (settings of the computer) we set the same samples x_i, but randomly (from a uniform distribution $w_{i0} \in (0,1)$) we set the initial weights w_{i0} of diagnostic signs x_i for this group of subjects [7,8,12,13].

As an example, we present a chart for calculating weights w_i (when setting up a computer) according to 6 signs x_i, describing the state of the cardiovascular system of pupils of KHMAO-Ugra during their latitudinal movements. Parameters x_i were used, describing the cardiovascular system, which in each iteration had their own (special) values of weights of signs x_i, as shown in figure 1. Here the vertical columns (for each x_i) show their value (w_i), which varies chaotically from iteration to iteration.

Table 1

The matrix pairwise comparison of EEG of the same healthy human (number of repetitions *N*=15), Wilcoxon test was used (critical value *p*<0,05, number of coincidences k_1=37)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	**0.19**	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.04
2	0.00		**0.99**	0.00	**0.06**	**0.93**	0.02	**0.25**	**0.33**	**0.57**	0.00	0.03	0.04	0.00	0.00
3	0.00	0.99		0.00	**0.09**	**0.75**	0.03	**0.21**	**0.50**	**0.95**	0.00	**0.10**	**0.10**	0.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.03	0.00	**0.51**	0.00	**0.15**	0.00
5	0.00	0.06	0.09	0.00		**0.28**	**0.29**	0.00	**0.88**	**0.11**	0.00	0.00	**0.65**	0.00	0.00
6	0.00	0.93	0.75	0.00	0.28		**0.11**	**0.07**	**0.57**	**0.39**	0.00	**0.09**	**0.40**	0.00	0.00
7	0.19	0.02	0.03	0.00	0.29	0.11		0.00	**0.09**	**0.10**	0.00	0.00	**0.58**	0.00	0.01
8	0.00	0.25	0.21	0.02	0.00	0.07	0.00		0.05	**0.71**	0.00	**0.43**	**0.07**	0.00	0.00
9	0.00	0.33	0.50	0.00	0.88	0.57	0.09	0.05		0.08	0.00	0.00	**0.60**	0.00	0.00
10	0.00	0.57	0.95	0.03	0.11	0.39	0.10	0.71	0.08		0.00	**0.18**	**0.60**	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	**0.30**
12	0.00	0.03	0.10	0.51	0.00	0.09	0.00	0.43	0.00	0.18	0.00		0.00	0.01	0.00
13	0.01	0.04	0.10	0.00	0.65	0.40	0.58	0.07	0.60	0.60	0.00	0.00		0.00	0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00		0.00
15	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.00	0.00	

Table 2

The matrix pairwise comparison of SSD of EEG of the same healthy human (number of repetitions *N*=15), Wilcoxon test was used (critical value *p*<0,05, number of coincidences k_2=48)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,93	0,01	0,00	0,01
2	0,00		0,47	0,00	0,85	0,71	0,00	0,00	0,06	0,86	0,00	0,00	0,25	0,00	0,59
3	0,00	**0,47**		0,01	0,42	0,91	0,00	0,01	0,09	0,37	0,53	0,00	0,27	0,00	0,27
4	**0,11**	0,00	0,01		0,02	0,01	0,12	0,31	0,96	0,00	0,02	0,05	0,13	0,00	0,10
5	0,00	**0,85**	**0,42**	0,02		0,18	0,00	0,02	0,06	0,98	0,14	0,00	0,03	0,00	0,06
6	0,00	**0,71**	**0,91**	0,01	**0,18**		0,00	0,06	0,01	0,64	0,23	0,00	0,08	0,00	0,34
7	**0,16**	0,00	0,00	**0,12**	0,00	0,00		0,00	0,12	0,00	0,00	0,53	0,00	0,02	0,01
8	0,00	0,00	0,01	**0,31**	0,02	**0,06**	**0,00**		0,73	0,02	0,00	0,16	0,22	0,00	0,42
9	0,00	**0,06**	**0,09**	**0,96**	**0,06**	0,01	**0,12**	**0,73**		0,15	0,37	0,14	0,10	0,00	0,49
10	0,00	**0,86**	**0,37**	0,00	**0,98**	**0,64**	0,00	0,02	**0,15**		0,46	0,00	0,13	0,00	0,38
11	0,00	0,00	**0,53**	0,02	**0,14**	**0,23**	0,00	0,00	**0,37**	**0,46**		0,00	0,53	0,00	0,49
12	**0,93**	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	**0,53**	**0,16**	**0,14**	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,01	**0,25**	**0,27**	**0,13**	0,03	**0,08**	0,00	**0,22**	**0,10**	**0,13**	**0,53**	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,01	**0,59**	**0,27**	0,10	**0,06**	**0,34**	0,01	**0,42**	**0,49**	**0,38**	**0,49**	0,00	0,00	0,00	

All these facts prove the global nature of EEZ,

Table 3

The matrix pairwise comparison of *A(t)* of EEG of the same healthy human (number of repetitions *N*=15), Wilcoxon test was used (critical value *p*<0,05, number of coincidences k_3=35)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,95	0,81	0,30	0,39	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00	0,00	0,32	0,08	0,00	0,38
2	**0,95**		0,75	0,80	0,10	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,93	0,04	0,00	0,43
3	**0,81**	**0,75**		0,75	0,58	0,00	0,00	0,38	0,01	0,00	0,00	0,36	0,31	0,00	0,40
4	**0,30**	**0,80**	**0,75**		0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,00	0,69	0,02	0,00	0,34
5	**0,39**	**0,10**	**0,58**	0,00		0,00	0,00	0,52	0,14	0,30	0,00	0,01	0,65	0,00	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,07	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	**0,07**		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	**0,20**	**0,29**	**0,38**	**0,11**	**0,52**	0,00	0,00		0,04	0,09	0,00	0,03	0,46	0,00	0,03
9	0,00	0,00	0,01	0,00	**0,14**	0,00	0,00	0,04		0,78	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,30**	0,00	0,00	**0,09**	**0,78**		0,00	0,00	0,07	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	**0,32**	**0,93**	**0,36**	**0,69**	0,01	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,72
13	**0,08**	0,04	**0,31**	0,02	**0,65**	0,00	0,00	**0,46**	**0,28**	**0,07**	0,00	0,00		0,00	0,03
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00
15	**0,38**	**0,43**	**0,40**	**0,34**	**0,12**	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	**0,72**	0,03	0,00	

Table 4

Calculation of weight w_i for six signs - parameters x_i of cardiovascular system for schoolchildren at latitudinal movements (boys) in the mode of many n iterations (*n*=1000)

Calculations iterations by samples (*N*⩾1000)	Weights w_i signs x_i after *N*=1000 iterations of the neural computer					
n =1000 j=(1,..., 1000)	x_1 - *SIM*	x_2 - *PAR*	x_3 - *SSS*	x_4 - *SDNN*	x_5 - *INB*	x_6 - *SpO₂*
1и 2	0,22	0,09	0,08	0,12	0,39	1,00
1 и 3	*0,55*	0,33	0,42	**0,62**	*0,55*	**0,87**

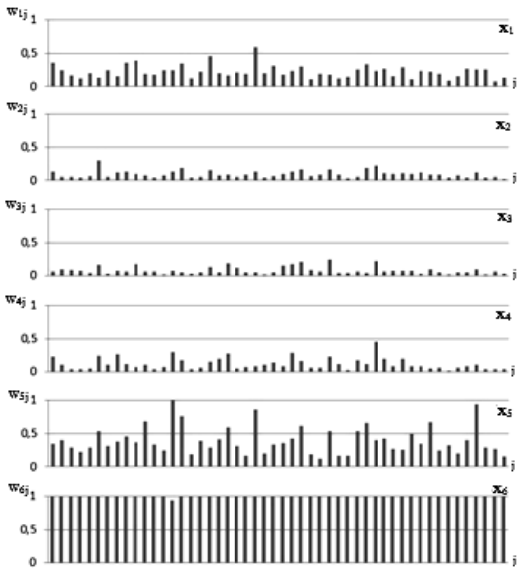


Fig. 1. The distribution diagram of weights w_i for signs x_i of the state of cardiovascular system of boys in the 1-st and 2-nd dimensions for each j-th training (gradient descent method) of an artificial neural network (*j*=1, .., 1000, (as an example *n*=50)), with random initial "shaking" $w_{i0} \in (0,1)$ from a uniform distribution

The figure demonstrates the chaos of W_i in the chaos of W_{i0}, but as a result, there is a statistically different difference between the weights of the signs, although the statistics do not give such differences. As a result, after *n* iterations (usually *n*⩾1000), we get significant differences for x_i, i.e. you can find the order parameters - the main diagnostic features of x_i*, which are presented in table 4. Their number *Z* will always be small (for table 4 we have *Z*=*n*=3 in the form x_1-SIM-W_1=0,55; x_6-SpO2=0,87; x_4-SDNN=0,62), which actually simulates the heuristic human brain work. Neuro-computer in *n*-iteration mode (with W_{i0} chaos) gives us models of the heuristic work of the human brain (the doctor when making the correct diagnosis), when the statistics do not show differences at all (type 1 uncertainty) and we have a large deficit of such information about the object (we have these are parameters of the cardiovascular system when moving from the North of the Russian Federation to the South).

Conclusions:

1. The generation of brain biopotentials (in the form of EEG) occurs randomly. The consecutive EEG samples, their SSD and *A(t)* statistically do not match. The share of stochastics does not exceed 50%, but the parameters obtained are also not statistically the same. We have a lot of different general sets for successively received samples, which will all be different. This proves the EEZ for the EEG (while the subjects are in a constant homeostasis).

2. If chaos and reverberations are introduced into the work of a human's NNB (in the form of neural emulators, as NNB models), then with many reverberations (*n*⩾1000) we obtain the separation of weights of diagnostic signs x_i. This simulates the work of the human brain (in the mode of heuristics), which finds application in clinical medicine (in system synthesis). Obvious are the prospects for the use of such neural computers (in the mode of chaos and reverberations) in clinical medicine when making correct diagnoses.

Литература

1. Белощенко Д.В., Якунин В.Е., Потетюрина 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.

2. Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Чертищев А.А., Булатов И.Б. Оценка параметров электромиограмм с позиции термодинамики неравновесных систем И.Р. Пригожина // Вестник кибернетики. 2017. Т. 26, № 2. С. 109–114.

3. Денисова Л.А., Белощенко Д.В., Башкатова Ю.В., Горбунов Д.В. Особенности регуляции двигательных функций у женщин // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 4. С. 11–16.

4. Денисова Л.А., Прохоров С.А., Шакирова Л.С., Филатова Д.Ю. Хаос параметров сердечно-сосудистой системы школьников в условиях широтных перемещений // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 133–142. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15989.

5. Еськов В.В. Возможности термодинамического подхода в электромиографии // Вестник кибернетики. 2017. Т. 28, № 4. С. 109–115.

6. Еськов В.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Гипотеза Н.А. Бернштейна и статистическая неустойчивость выборок параметров треморограмм // Вестник кибернетики. 2018. Т. 29, № 1. С. 33–38.

7. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Клюс Л.Г., Миллер А.В. Гомеостатичность нейросетей мозга // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 102–113. DOI: 0.24411/1609-2163-2018-15985.

8. Еськов В.В. Проблема статистической неустойчивоси в биомеханике и в биофизике в целом // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 166–175. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16071.

9. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Еськов В.М., Григорьева С.В. Особенности регуляции сердечно-

References

1. Beloshchenko DV, Yakunin VE, Potetyurina ES, Korolev YuYu. Otsenka parametrov elektromiogramm u zhenshchin pri raznom staticheskom usilii v rezhime povtoreniya [Evaluation of the parameters of electromyograms in women with different static forces in the repetition mode]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(1):26-1. Russian.

2. Gavrilenko TV, Gorbunov DV, CHertishchev AA, Bulatov IB. Ocenka parametrov ehlektromiogramm s pozicii termodinamiki neravnovesnyh sistem I.R. Prigozhina [Estimation of electromyogram parameters from the position of thermodynamics of nonequilibrium systems I.R. Prigozhin]. Vestnik kibernetiki. 2017;26(2):109-14. Russian.

3. Denisova LA, Beloshchenko DV, Bashkatova YUV, Gorbunov DV. Osobennosti regulyacii dvigatel'nyh funkcij u zhenshchin [Features of regulation of motor functions in women]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2017;3(4):11-6. Russian.

4. Denisova LA, Prohorov SA, SHakirova LS, Filatova DYU. Haos parametrov serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov v usloviyah shirotnyh peremeshchenij [Chaos of parameters of cardiovascular system of schoolchildren in conditions of latitudinal movements]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;25(1):133-42. Russian. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15989.

5. Es'kov VV. Vozmozhnosti termodinamicheskogo podhoda v ehlektromiografii [Possible thermodynamic approach to electromyography]. Vestnik kibernetiki. 2017;28(4):109-15. Russian.

6. Es'kov VV, Es'kov VM, Vohmina YUV. Gipoteza N.A. Bernshtejna i statisticheskaya neustojchivost' vyborok parametrov tremorogramm [Hypothesis N.. Bernstein and statistical instability of samples parameters of tremorogramm]. Vestnik kibernetiki. 2018;29(1):33-8. Russian.

7. Es'kov VV, Pyatin VF, Klyus LG, Miller AV. Gomeostatichnost' nejrosetej mozga [Homeostaticity of brain neural networks]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;1:102-13. DOI: 0.24411/1609-2163-2018-15985. Russian.

8. Es'kov VV. Problema statisticheskoj neustojchivosi v biomekhanike i v biofizike v celom [The problem of statistical instability in biomechanics and Biophysics in General]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;2:166-75. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16071. Russian.

9. Es'kov VV, Pyatin VF, Es'kov VM, Grigor'eva SV. Osobennosti regulyacii serdechno-sosudistoj sistemy

сосудистой системы организма человека нейросетями мозга // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №2. С. 188–199. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16073.

organizma cheloveka nejrosetyami mozga [Features of regulation of the cardiovascular system of the human body by brain neural networks]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;2:188-99. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16073. Russian.

10. Еськов В.В., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Живаева Н.В. Влияние локального холодового воздействия на параметры электромиограмм у женщин // Экология человека. 2018. № 9. С. 42–47.

10. Es'kov VV, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, ZHivaeva NV. Vliyanie lokal'nogo holodovogo vozdejstviya na parametry ehlektromiogramm u zhenshchin [Effect of local cold exposure on the parameters of electromyograms in women]. EHkologiya cheloveka. 2018;9:42-7. Russian.

11. Еськов В.М., Томчук А.Г., Широков В.А., Ураева Я.И. Стохастический и хаотический анализ вертеброневрологических показателей и визуальной аналоговой шкалы боли в комплексном лечении хронических мышечно-скелетных болей // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 8–12. DOI: 10.12737/article_ 5a1d3f9f432df1.11661311.

11. Es'kov VM, Tomchuk AG, Shirokov VA, Uraeva YaI. Stokhasticheskiy i khaoticheskiy analiz vertebronevrologicheskikh pokazateley i vizual'noy analogovoy shkaly boli v kompleksnom lechenii khronicheskikh myshechno-skeletnykh boley [Stochastic and chaotic analysis of vertebroneurological indicators and visual analogue pain scale in the complex treatment of chronic musculoskeletal pain]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2017;3(3):8-12. DOI: 10.12737/article_ 5a1d3f9f432df1.11661311. Russian.

12. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Естествознание: от стохастики к хаосу и самоорганизации // Вестник кибернетики. 2017. № 1 (25). С. 121–127.

12. Es'kov VM, Zinchenko YUP, Filatova OE. Estestvoznanie: ot stokhastiki k khaosu i sa-moorganizacii [Natural science: from stochastics to chaos and self-organization]. Vestnik kibernetiki. 2017;1(25):121-7. Russian.

13. Еськов В.М., Вохмина Ю.В., Горбунов С.В., Шейдер А.Д. Кинематика гомеостатических систем // Вестник кибернетики. 2017. № 2 (26). С. 87–93.

13. Es'kov VM, Vokhmina YUV, Gorbunov SV, SHejder AD. Kinematika gomeostaticheskikh sistem [Kinematics of homeostatic systems]. Vestnik kibernetiki. 2017;2(26):87-93. Russian.

14. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. №. 1. С. 3–17.

14. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

15. Мирошниченко И.В., Григоренко В.В., Филатова Д.Ю., Мнацаканян Ю.В. Особенности поведения параметров сердечно-сосудистой системы школьников при широтных перемещениях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 1. С. 45–51.

15. Miroshnichenko IV, Grigorenko VV, Filatova DYU, Mnacakanyan YUV. Osobennosti povedeniya parametrov serdechno-sosudistoj sistemy shkol'nikov pri shirotnyh peremeshcheniyah [Features of behavior of parameters of cardiovascular system of school students at latitudinal movements]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;1:45-51. Russian.

16. Прохоров С.А., Белощенко Д.В., Шейдер А.Д., Горбунова М.Н. Методы теории хаоса-самоорганизации в оценке параметров систем третьего типа-complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 32–41.

16. Prohorov SA, Beloshchenko DV, SHejder AD, Gorbunova MN. Metody teorii haosa-samoorganizacii v ocenke parametrov sistem tret'ego tipa-complexity [Methods of chaos theory-self-organization in the evaluation of the parameters of the third type of systems-complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:32-41. Russian.

17. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Алиев Н.Ш.,

17. Pyatin VF, Es'kov VV, Aliev NSH, Vorob'eva LA.

Воробьева Л.А. Хаос параметров гомеостаза функциональных систем организма человека // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 1. С. 143–153. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15990.

Haos parametrov gomeostaza funkcional'nyh sistem organizma cheloveka [Chaos of homeostasis parameters of functional systems of human body]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;25(1):143-53. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15990. Russian.

18. Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В., Филатов М.А., Иляшенко Л.К. Анализ параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у школьников в условиях широтных перемещений // Экология человека. 2018. № 4. С. 30–35.

18. Filatova DYU, Bashkatova YUV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Analiz parametrov deyatel'nosti serdechno-sosudistoj sistemy u shkol'nikov v usloviyakh shirotnykh peremeshchenij [Analysis of the parameters of the cardiovascular system in schoolchildren in conditions of latitudinal displacement]. EHkologiya cheloveka. 2018;4:30-5. Russain.

19. Эльман К.А., Срыбник М.А., Прасолова А.А., Волохова М.А. Сравнительный анализ функциональных систем организма коренного детско-юношеского населения в условиях Севера // Клиническая медицина и фармакология. 2017. Т. 3, № 3. С. 13–17.

19. EHl'man KA, Srybnik MA, Prasolova AA, Volohova MA. Sravnitel'nyj analiz funkcional'nyh sistem organizma korennogo detsko-yunosheskogo naseleniya v usloviyah Severa [Comparative analysis of the functional systems of the indigenous youth population in the North]. Klinicheskaya medicina i farmakologiya. 2017;3(3):13-7. Russian.

20. 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, No. 1. P. 92–94.

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

21. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.

21. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.

22. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

22. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

23. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.

23. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

24. 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, No. 1. P. 143–150.

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

25. 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, No. 1. P. 14–23.

25. 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. Russian.

26. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No. 3. P. 224–232.

26. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224-32.

27. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K., Grigorieva S.V. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics // Biophysics. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 125–130.

28. Ilyashenko L.K., Bazhenova A.E., Berestin D.K., Grigorieva S.V. Chaotic dynamics parameters of the tremorgrams at the stress exposure // Russian Journal of Biomechanics. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 62–71.

29. Leonov B.I., Grigorenko V.V., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System // Biomedical Engineering. 2018. Vol. 52, No. 3. P. 210–214.

30. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 1. P. 4–8.

31. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, No 2. P. 115–117.

32. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K., Eskov V.V., Minenko I.A. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018. Vol. 165, No. 4. P. 415–418.

27. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Grigorieva SV. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics. Biophysics. 2018;63(2):125-30.

28. Ilyashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigorieva SV. Chaotic dynamics parameters of the tremorgrams at the stress exposure. Russian Journal of Biomechanics. 2018;22(1):62-71.

29. Leonov BI, Grigorenko VV, Eskov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System. Biomedical Engineering. 2018;52(3):210-4.

30. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;1:4-8.

31. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

32. Zilov VG, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV, Minenko IA. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads. Bulletin of experimental biology and medicine. 2018;165(4):415-8.

Библиографическая ссылка:
Инюшкин А.Н., Филатов М.А., Григорьева С.В., Булатов И.Б. Нейросети мозга и их моделирование с помощью нейроэмуляторов // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 304–314.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 315–321
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 315–321

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16293

ОДНОРОДНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ДВИЖЕНИЙ В РАМКАХ ТЕРМОДИНАМИКИ НЕРАВНОВЕСНЫХ СИСТЕМ *I.R.PRIGOGINE*

А.Н. ИНЮШКИН[*], Ю.М. ПОПОВ[**], Т.В. ГАВРИЛЕНКО[***], Д.В. ГОРБУНОВ[***], Ю.Ю. КОРОЛЕВ[***]

[*]ФГБОУ ВПО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», Московское ш., д. 34, Самара, 443086, Россия, E-mail: ainyushkin@hotmail.com
[**]Самарский государственный социально-педагогический университет, ул. М. Горького, д. 65/67, г. Самара, 443099, Россия
[***]БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail: filatovmik@yandex.ru

Аннотация. До настоящего времени остается открытым вопрос о формировании однородных выборок в связи с тем, что этот термин точно не определяется и имеет весьма абстрактную интерпретацию. В исследовании проводится расчет значений энтропии в рамках термодинамики неравновесных систем *I.R. Prigogine* с целью установления различий состояний произвольных и непроизвольных движений, а также расчет энтропии в качестве оценки полученных выборок на однородность. В результате было установлено, что термодинамика неравновесных систем не только не может различить два типа движений, но и согласно расчету энтропии Шеннона выборки треморограмм и теппинграмм являются однородными, что в принципе быть не может. В связи с этим, для получения выборок производится расчет параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации, который позволил установить существенные различия между произвольными и непроизвольными движениями человека. Более того, расчет параметров квазиаттракторов позволил объективно оценить выборки на однородность.

Ключевые слова: термодинамика неравновесных систем, теория хаоса-самоорганизации, квазиаттрактор, однородность.

Введение. Основоположник *термодинамики неравновесных систем* (ТНС) *I.R. Prigogine* и его последователи активно пытались описывать системы третьего типа в рамках детерминированного подхода. В настоящей работе проводится расчет значений энтропии Шеннона в оценке движений человека (произвольных – *теппинграмм* (ТПГ) и непроизвольных – *треморограмм* (ТМГ)), а также выполняется оценка регистрируемых выборок на однородность. Стоит отметить, что до сих пор не решена проблема однородности выборок, т.е. нет никакого точного (корректного математически) математического аппарата по установлению однородности получаемых параметров. Более того, для термина «однородность» нет конкретного определения в области естествознания, а в научной литературе встречается весьма абстрактное его представление [1-5,7,8,12,14].

Для проведения исследования был выбран один испытуемый (условно здоровый), но производилась регистрация параметров ТМГ и ТПГ в режиме многократных повторов (не менее 30 выборок для ТПГ и ТМГ). В этом случае можно предположить, что получаемые выборки будут иметь существенные различия по соотношению ТМГ к ТПГ, т.к. природа возникновения 2-х этих движений разная. Мы ожидали, что однородность ТМГ и ТПГ в отдельности (т.е. все выборки ТМГ однородны и все выборки ТПГ тоже однородны) будет подтверждена. Действительность оказалась несколько другой и намного сложнее.

Расчет значений энтропии Шеннона. Для каждой выборки ТМГ и ТПГ был произведен расчет значений энтропии Шеннона *H*. Полученные результаты (как пример) занесены в табл. 1. Анализ полученных результатов в отдельности для каждого вида движений позволяет сделать вывод о том, что ТМГ и ТПГ по соотношению между собой являются однородными в рамках термодинамики неравновесных систем. Однако, сравнение ТМГ и ТПГ по параметрам энтропии Шеннона не только не может установить различия этих выборок, но и не может объективно оценить, являются ли выборки однородными. Согласно этим расчетам на основе ТНС *I.R. Prigogine* получается, что два

состояния (ТМГ и ТПГ) ничем не отличаются, а также все выборки ТМГ и ТПГ являются однородными, что в принципе быть не может, т.к. это разные типы движений и требуют разной работы мышц. При построении временных разверток сигнала, описываемые движения имеют существенные различия (при визуальной оценке, не говоря уже о вычислениях *H*) [8-12,15-25].

Таблица 1

Значения энтропии Шеннона для выборок ТМГ и ТПГ испытуемого ГДВ

	H_1 для ТМГ	H_2 для ТПГ
1	2,6464	3,3219
2	3,3219	2,8464
3	3,3219	3,3219
4	3,1219	3,3219
5	3,1219	3,1219
6	3,1219	2,6464
7	2,9219	3,3219
8	3,1219	2,6464
9	3,1219	3,3219
10	3,1219	3,3219
11	3,3219	2,5219
12	3,3219	3,1219
13	3,3219	2,9219
14	2,9219	2,7219
15	3,1219	3,3219
<*H*>	3,1302	3,0535
	Критерия Вилкокона p=0,48	

Таким образом, расчет значений энтропии Шеннона в рамках ТНС обладает низкой диагностической ценностью. Он не способен установить различий для двух разных типов движений (разных состояний гомеостаза), а также демонстрирует однородность для этих состояний. В связи с тем, что полученные результаты не однозначны, то в этом случае необходимы дополнительные расчеты и анализ полученных данных, но уже с позиций *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [6,9,10,13,15-25].

Расчет параметров квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации. Следует еще раз подчеркнуть, что расчет значений энтропии в рамках ТНС *I.R. Prigogine* не может продемонстрировать статистически значимых различий между сознательными и бессознательными движениями. Более того, все получаемые выборки *H* однородны (табл. 1). Дополнительные расчеты в рамках теории хаоса-самоорганизации, с использованием расчета параметров *квазиаттракторов* (КА), показали иную картину сравнений ТМГ и ТПГ. Результаты расчета значений площадей *S* КА для каждой выборки представлены в табл. 2, где показаны все выборки *S* и их средние значения <*S*>.

Таблица 2

Значения площадей квазиаттракторов для выборок ТМГ и ТПГ испытуемого ГДВ

	S_1*10^{-8} для ТМГ	S_2*10^{-8} для ТПГ
1	1,37	0,22
2	0,81	0,16
3	1,49	0,26
4	1,01	0,27
5	1,26	0,31
6	1,13	0,21
7	0,51	0,18
8	0,98	0,30
9	0,73	0,26
10	0,76	0,35
11	2,05	0,32
12	1,02	0,43
13	1,42	0,35
14	2,35	0,25
15	1,64	0,31
<*S*>	1,24	0,28
	Критерия Вилкокона p=0,00	

Из представленной табл. 2 видно, что два типа движений ТМГ и ТПГ в рамках ТХС существенно отличаются. Такая динамика поведения площадей *S* КА доказывает высокую эффективность представленного подхода в оценке функциональных систем организма. В целом, на фоне хаотической изменчивости функций распределения *f(x)* (ранее неоднократно доказывалось непрерывное и хаотическое изменение *f(x)* [1-5,7,8,10-12]), параметры КА могут объективно описывать различие состояний, когда гомеостаз человека однозначно изменяется ($G_1 \neq G_2$).

Более того, расчет параметров КА в рамках ТХС позволяет провести объективную проверку на возможную однородность или неоднородность получаемых выборок. Именно расчет ограниченной области на фазовой плоскости (в виде КА) и нахождение координат центра x_i^c этих КА, может существенно упростить проверку выборок на однородность. Благодаря особому математическому аппарату, созданному в ТХС, открывается реальная возможность установления однородности выборок. Таким образом, координаты центра любого КА из совокупности выборок не должны покидать пределы ограниченной области любого другого КА. В противном случае, выборка, чьи координаты покинули область хотя бы одного КА, не может рассматриваться в качестве однородной для всей совокупности выборок. В качестве примера такой проверки на однородность мы

представляем рисунок. На этом рисунке изображены ограниченные области 6-ти КА и их центры для параметров ТМГ одного испытуемого. Соответственно 4-е КА являются однородными, а два оставшихся не удовлетворяют условию однородности.

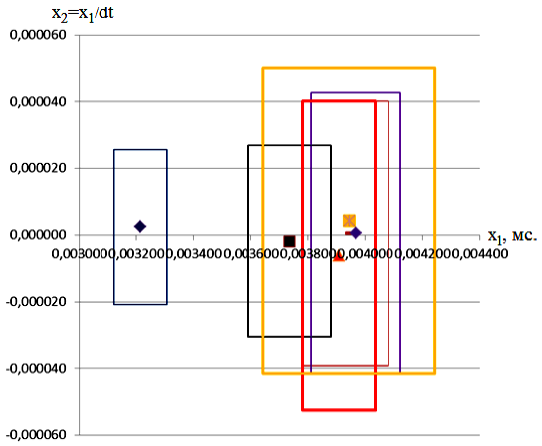


Рис. Результат проверки выборок ТМГ на однородность с помощью расчета параметров КА

Таким образом, можно оценивать любые получаемые параметры сложных биосистем на однородность в рамках расчета параметров КА. Следует отметить, что исследования выборок произвольных и непроизвольных движений позволило установить некоторую хаотическую особенность поведения этих параметров. Выборки ТМГ, получаемые даже от одного испытуемого, находящегося в одном неизменном состоянии (гомеостазе) в режиме многократных повторов регистрации, демонстрируют хаотическую изменчивость параметров, т.е. две подряд полученные выборки могут быть неоднородными. Более того, при регистрации 15-ть выборок подряд, только половина из них (7-8) будут попарано однородными. В связи с такой динамикой поведения параметров ТМГ были проведены дополнительные исследования, в рамках которых установлено, что каждая выборка непроизвольных движений может быть неоднородной по отношению к соседней. Для такой проверки сравнивалась разовая выборка, т.е. одна выборка была разделена на две равные части (параметры биоизмерительного комплекса позволяют это сделать).

Для параметров произвольных движений наблюдается совершенно другая динамика поведения регистрируемых параметров. Установлено, что параметры ТПГ изначально однородны. Существенно, что получить неоднородную выборку ТПГ весьма проблематично. На основе проведенного исследования можно сделать вывод, что на каждые 100 выборок ТПГ может приходиться всего одна неоднородная выборка. Причем, по отношению к остальным 50 она будет однородной. Такая существенная разница в динамике поведения параметров произвольных и непроизвольных движений связана с тем, что в работу произвольных движений включается сознание человека [5,7,8,12].

Таким образом, это позволяет сделать вывод о том, что сознание вносит определенный хаотический порядок (подключается дополнительный внутренний процесс самоорганизации) в работу функциональных систем организма. Речь идет именно о хаотическом порядке, т.к. получаемые функции распределения *f(x)* по-прежнему хаотически и непрерывно изменяются, но при этом наблюдается некоторая устойчивость выборок по параметрам КА (однородность получаемых выборок приближается к 100%). Более того, эта устойчивость получения однородных выборок проявляется и на уровне разных экспериментов, т.е. зарегистрированные параметры ТПГ в одно время Δt_i (например, утром) в спокойном состоянии будут однородны по отношению к зарегистрированным параметрам ТМГ в другое время Δt_j (например, в любой другой день). Существенно то, что для получения неоднородных выборок ТПГ необходимы дополнительные внешние воздействия, например, холод.

Заключение. В ходе проведенного исследования установлена низкая диагностическая ценность метода расчета энтропии Шеннона в рамках ТНС *I.R. Prigogine*. Причем данный метод слабо чувствителен как в качестве оценки различных состояний ($G_1 \neq G_2$), так и в качестве метода по установлению однородности или неоднородности получаемых параметров. Следует отметить целесообразность использования расчетов параметров квазиаттракторов. Именно параметры квазиаттракторов в рамках теории хаоса-самоорганизации позволяют объективно установить различия состояний, а также позволяют произвести объективную оценку на однородность.

Установлено, что параметры ТМГ необходимо перед любым исследованием проверять на их однородность, т.к. эти параметры могут быть неоднородными (полученные даже от одного испытуемого подряд, находящегося в неизменном состоянии). Также необходимо от-

метить, что вмешательство сознания каким-то хаотическим образом структурируют параметры ТПГ (вносит хаотический порядок) так, что практически все получаемые выборки от одного испытуемого становятся однородными. Подчеркивается именно хаотическая структуризация функциональных систем организма человека т.к. на фоне устойчивости получения однородных выборок наблюдается неустойчивость функций распределения *f(x)* (они постоянно и хаотически меняются).

HOMOGENEITY OF MOVEMENT PARAMETERS IN THE FRAMEWORK OF THE THERMODYNAMICS OF NON-EQUILIBRIUM SYSTEMS I.R.PRIOGINE

A.N. INYUSHKIN[*], YU.M. POPOV[**], T.V. GAVRILENKO[***], D.V. GORBUNOV[***], YU.YU. KOROLEV[***]

[*]*Samara State University, Moscow highway, 34, Samara, Russia, 443086, e-mail: ainyushkin@hotmail.com*
[**]*Samara State Social Pedagogical University, ul. M. Gorky, 65/67, Samara, Russia, 443099*
[***]*Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, Russia, 628400, e-mail: filatovmik@yandex.ru*

Abstract. The question of the formation of homogeneous samples remains open to the present time due to the fact that this term is not precisely defined and has a very abstract interpretation. The study calculates the values of entropy in the framework of the thermodynamics of non-equilibrium systems I.R. Prigogine to establish differences in the states of voluntary and involuntary movements, as well as the calculation of entropy as an estimate of the obtained samples for homogeneity. As a result, it was found that the thermodynamics of non-equilibrium systems not only cannot distinguish between two types of movements, but according to the calculation of Shannon's entropy, the sampling of tremorograms and teppinggrams are homogeneous, which in principle cannot be. In this regard, to obtain samples, the quasi-attractors parameters are calculated within the framework of the theory of chaos-self-organization, which allowed to establish significant differences between voluntary and involuntary movements of a person. Moreover, the calculation of the quasi-attractors parameters made it possible to objectively evaluate the samples for homogeneity.

Key words: thermodynamics of non-equilibrium systems, the theory of chaos-self-organization, quasi-attractor, homogeneity.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ А 18-07-00162, мол_а 18-37-00113

Литература

1. Григоренко В.В., Еськов В.М., Лысенкова С.А., Микшина В.С. Алгоритм автоматизированной диагностики динамики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы при нормальном старении в оценке биологического возраста // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, № 2. С. 357–362.

2. Еськов В.В. Возможности термодинамического подхода в электромиографии // Вестник кибернетики. 2017. Т. 28, № 4. С. 109–115.

3. Еськов В.В. Эволюция систем третьего типа в фазовом пространстве состояний // Вестник кибернетики. 2017. №3 (27). С. 53–58.

4. Еськов В.В., Еськов В.М., Карпин В.А., Филатов М.А. Синергетика как третья парадигма, или понятие парадигмы в философии и науке // Философия науки. 2011. № 4. С. 126–128.

References

1. Grigorenko VV, Es'kov VM, Lysenkova SA, Mikshina VS. Algoritm avtomatizirovannoy diagnostiki dinamiki vozrastnykh izmeneniy parametrov serdechno-sosudistoy sistemy pri normal'nom starenii v otsenke biologicheskogo vozrasta [Algorithm for the automated diagnosis of the dynamics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system under normal aging in the estimation of biological age]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(2):357-62. Russian.

2. Es'kov VV. Vozmozhnosti termodinamicheskogo podhoda v ehlektromiografii [Possible thermodynamic approach to electromyography]. Vestnik kibernetiki. 2017;28(4):109-15. Russian.

3. Es'kov VV. Evolyutsiya sistem tret'ego tipa v fazovom prostranstve sostoyaniy [Evolution of systems of the third type in the phase space of states]. Vestnik kibernetiki. 2017;3(27):53-8. Russian.

4. Es'kov VV, Es'kov VM, Karpin VA, Filatov MA. Sinergetika kak tret'ya paradigma, ili ponyatie paradigmy v filosofii i nauke [Synergetics as a third paradigm, or the concept of a paradigm shift in philoso-

phy and science]. Filosofiya nauki. 2011;4:126-8. Russian.

5. Еськов В.М. Компартментно-кластерный подход в исследованиях биологических динамических систем (БДС). Самара: изд-во НТЦ, 2003. 20 с.

5. Es'kov VM. Kompartmentno-klasternyj pod-hod v issledovaniyah biologicheskih dinamicheskih sistem (BDS) [The compartmentalized cluster approach in research of biological dynamic systems (BDS)]. Samara: izd-vo NTC; 2003. Russian.

6. Еськов В.М., Белощенко Д.В., Башкатова Ю.В., Иляшенко Л.К. Параметры кардиоинтервалов испытуемых в условиях гипотермии // Экология человека. 2018. № 10. С. 39–45.

6. Es'kov VM, Beloshchenko DV, Bashkatova YUV, Ilyashenko LK. Parametry kardiointervalov ispytuemyh v usloviyah gipotermii [The parameters of the RR-intervals of the subjects in conditions of hypothermia]. EHkologiya cheloveka. 2018;10:39-45. Russian.

7. Еськов В.М., Еськов В.В., Филатова О.Е., Хадарцев А.А. Фрактальные закономерности развития человека и человечества на базе смены трёх парадигм // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4. С. 192–194.

7. Es'kov VM, Es'kov VV, Filatova OE, Khadartsev AA. Fraktal'nye zakonomernosti razvitiya cheloveka i chelovechestva na baze smeny trekh paradigm [Synergetic paradigm at flactal descreption of man and human]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;17(4):192-4. Russian.

8. 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. С. 66–73.

8. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatov MA, Poskina TYu. Effekt N.A. Bernshteyna v otsenke parametrov tremora pri razlichnykh akusticheskikh vozdeystviyakh [The effect of NA Bernstein in the evaluation of tremor parameters for different acoustic effects]. Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal. 2015;4:66-73. Russian.

9. Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е. Признаки парадигмы и обоснование третьей парадигмы в психологии // Вестник московского университета. Серия 14: Психология. 2017. №. 1. С. 3–17.

9. Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE. Priznaki paradigmy i obosnovanie tret'ey paradigmy v psikhologii [Signs of the paradigm and the rationale for the third paradigm in psychology]. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2017;1:3-17. Russian.

10. 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.

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

11. Еськов В.М., Филатова О.Е., Проворова О.В., Химикова О.И. Нейроэмуляторы при идентификации параметров порядка в экологии человека // Экология человека. 2015. № 5. С. 57–64.

11. Es'kov VM, Filatova OE, Provorova OV, Khimikova OI. Neyroemulyatory pri identifikatsii pa-rametrov poryadka v ekologii cheloveka [Neuroemulsifiers for identification of order parameters in human ecology]. Ekologiya cheloveka. 2015;5:57-64. Russian.

12. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Гудков А.В., Гудкова С.А., Сологуб Л.А. Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1. С. 38–41.

12. Es'kov VM, Khadartsev AA, Gudkov AV, Gudkova SA, Sologub LA. Filosofsko-biofizicheskaya interpretatsiya zhizni v ramkakh tret'ey paradigmy [Philosophical and geophysical interpretation of life in the third paradigm]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:38-41. Russian.

13. Зинченко Ю.П., Филатов М.А., Колосова А.И.,

13. Zinchenko YUP, Filatov MA, Kolosova AI, Ma-

Макеева С.В. Сравнительный стохастический и хаотический анализ параметров внимания учащихся в аспекте их работоспособности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2017. № 4. С. 21–33.

keeva SV. Sravnitel'nyj stokhasticheskij i khaoticheskij analiz parametrov vnimaniya uchashchikhsya v aspekte ikh rabotosposobnosti [Comparative stochastic and chaotic analysis of the parameters of students ' attention in the aspect of their performance]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya. 2017;4:21-33. Russian.

14. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 67–82.

14. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYu. Neopredelennost' i neprognoziruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine [Uncertainty and unpredictability - basic properties of systems in biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:67-82. Russian.

15. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцева К.А. Пять принципов функционирования сложных систем, систем третьего типа // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 1-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5123.pdf (дата обращения: 25.03.2015). DOI: 10.12737/10410

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

16. 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, No. 1. P. 92–94.

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

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, No. 1. P. 143–150.

17. Eskov VM, Eskov VV, Gavrilenko TV, Vochmina YuV. Formalization of the Effect of “Repetition without Repetition” Discovered by N.A. Bernshtein. Biophysics. 2017;62(1):P143-50.

18. Eskov V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.

18. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

19. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.

19. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.

20. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

20. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

21. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vokhmina Y.V. Phenomenon of statistical instability of the third type systems-complexity // Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

21. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vokhmina YV. Phenomenon of statistical instability of the third type systems-complexity. Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics. 2017;62(11):1611-6.

22. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K.,

22. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Gri-

Grigorieva S.V. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics // Biophysics. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 125–130.

gorieva SV. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics. Biophysics. 2018;63(2):125-30.

23. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Yeskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A., Filatov M.A., Weidong Pan Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports // Integr Med Int. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

23. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Yeskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA, Filatov MA, Weidong Pan Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports. Integr Med Int. 2017;4:57-65.

24. Vokhmina Y.V., Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Filatova O.E. Medical and biological measurements: measuring order parameters based on neural network technologies // Measurement Techniques. 2015. Vol. 58, No. 4. P. 65–68.

24. Vokhmina YV, Eskov VM, Gavrilenko TVFilatova OE. Medical and biological measurements: measuring order parameters based on neural network technologies. Measurement Techniques. 2015;58(4):65-8.

25. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 1. P. 4–8.

25. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;1:4-8.

Библиографическая ссылка:
Инюшкин А.Н., Попов Ю.М., Гавриленко Т.В., Горбунов Д.В., Королев Ю.Ю. Однородность параметров движений в рамках термодинамики неравновесных систем I.R.Prigogine // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 315–321. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16293.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 322–331
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 322–331

УДК: 61
DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16294

НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОМЕОСТАЗЕ И ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОДНОРОДНОЙ ГРУППЫ

А.Н. ИНЮШКИН[*], В.М. ЕСЬКОВ[**], О.А. МОРОЗ[***], О.А. МОНАСТЫРЕЦКАЯ[***]

[*]*Самарский государственный аэрокосмический университет им. акад. С.П. Королева, Московское шоссе, д. 34, Самара, 443086, Россия*
[**]*ООО «Конструкторское бюро «Автоматизированные Системы и Системный Анализ»», ХМАО-Югра АО, ул. Энергетиков, д. 22, офис 706, Сургут, 628412, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru*
[***]*БУ ВО «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru*

Аннотация. В связи с открытием особых свойств гомеостатических систем (новое понимание гомеостаза) возникает проблема выбора однородности групп в физиологии и медицине. Доказано, что не только выборки одного человека в неизменном гомеостазе (при многократных повторах экспериментов) демонстрируют нестатистическое совпадение, но и группы разных испытуемых тоже. Представлен эффект Еськова-Филатовой, в котором разные испытуемые в группе (из *n* испытуемых) могут демонстрировать большее число *k* статистических совпадений пар выборок, чем *n*-кратные повторы одних и тех же испытаний одного человека в неизменном гомеостазе. Поэтому представлены новые критерии проверки однородности групп одного или разных испытуемых в режиме повторений.

Ключевые слова: однородность, эффект Еськова-Зинченко, эффект Еськова-Филатовой, хаос.

Введение. За последние 25 лет в физиологии и медицине твердо доказана гипотеза Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений», которая перешла в *эффект Еськова-Зинченко* (ЭЕЗ). В этом эффекте в физиологии *нервно-мышечной системы* (НМС) человека доказано отсутствие статистической устойчивости выборок x_i параметров гомеостаза НМС, которые получены в одном испытании (без изменения гомеостаза). Это резко изменяет наши представления о гомеостазе (теперь гомеостаз – это непрерывные и хаотические изменения статистических функций распределения *f(x),* полученных от одного испытуемого в однократных испытаниях) [11,13-23].

Фактически, в биомеханике (и в физиологии НМС) произошло доказательство гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений» [10]. В ЭЕЗ [1,3-7,9] доказывается, что число *k* пар выборок *треморограмм* (ТМГ) или *теппинграмм* (ТПГ) будет крайне мало ($k \leqslant 5\%$ для ТМГ) и это отрицает любую возможность применения статистики в физиологии НМС. Однако, этот ЭЕЗ сейчас мы распространили и на *другие функциональные системы организма* (ФСО) человека, находящегося в условиях неизменного гомеостаза [12-20,22]. В частности, в настоящем сообщении речь идет о параметрах x_i *сердечно-сосудистой системы* (ССС), которая более автономна, чем НМС, но которая также демонстрирует ЭЕЗ [1,3-7,9,24-28].

Возникает закономерный вопрос: если параметры x_i НМС и ССС неустойчивы для одного испытуемого (в неизменном гомеостазе при n=15-ти повторениях регистраций выборок x_i), то как себя будут вести выборки x_i 15-ти разных испытуемых в режиме 15-ти повторений одних и тех же испытаний (с одной и той же группой)? Если ЭЕЗ и тут будет наблюдаться, то что такое тогда однородная группа испытуемых в физиологии и медицине? С чем до настоящего времени тогда работает вся биомедицина (за последние 100-150 лет)? Ответы на эти вопросы мы и представляем в предыдущих и настоящем сообщении [2,8,20-27].

Объекты и методы исследования. Исследования проводились согласно Хельсинской декларации на 15-ти испытуемых (девушки, средний возраст <*T*>=26 лет) с помощью неинвазивных методов. Использовался аппарат «Элокс-01», производства ООО «Новые приборы» г. Самара. При этом у каждого из испытуемых регистрировались по 15 раз выборки *кардиоинтервалов* (КИ) – x_1, кардиоинтервалы измерялись в миллисекундах. Одновременно регистрировались еще 14 параметров ССС (инте-

гративные показатели *симпатической* (x_2) и *парасимпатической* (x_3) вегетативной нервной системы (*SIM* и *PAR*), другие 12 параметров), но эти данные мы сейчас не представляем, т.к. результаты их обработки были аналогичны КИ.

Полученные 15 выборок для каждого испытуемого (в неизменном гомеостазе ССС для каждого испытуемого регистрировали 225 выборок КИ) обрабатывались путем составления (по критерию Вилкоксона) матриц парных сравнений выборок КИ. В этих матрицах (всего было получено 15 матриц для каждого испытуемого) в каждой находилось свое значение k_j^1 ($j=1,2,...,15$ – это номер серии и испытаний) числа пар выборок КИ которые (эти две сравниваемые выборки) по критерию Вилкоксона ($p\geqslant 0,05$) можно было бы отнести к одной генеральной совокупности. Для этих чисел $k_j^1{}_l$, где $l=1,2,...,15$ – это номер испытуемого, а индекс *«1»* указывает на измерения у одного испытуемого, строились гистограммы распределения k_j^1, т.е. имеем 15 гистограмм.

Далее для всей группы (из 15-ти испытуемых) строились 15 матриц парных сравнений выборок КИ, но уже в режиме 15-ти повторов для всей группы. В этом случае мы получали уже k_j^2 – числа пар сравнения (двух разных испытуемых), для которых $p_2\geqslant 0,05$, но p_2 – это уже критерий Краскела-Уоллиса (для разных испытуемых). Эти 15 матриц (для разных испытуемых) анализировались на предмет возможности их (испытуемых) объединения в общую однородную группу. Поскольку измерения повторялись 15 раз (для всех испытуемых, т.е. для группы из 15-ти человек), то мы можем проверить (повторно) многократно (15 раз) однородность одной и той же группы (в неизменном гомеостазе).

Результаты и их обсуждение. Сразу отметим, что эффект Еськова-Зинченко четко подтвердился во всех 15-ти матрицах (для каждого испытуемого – одна матрица) – числа k (число элементов матрицы, для которых критерий Вилкоксона $p\geqslant 0,05$) принимали небольшие значения. Это означает, что для каждого испытуемого доля стохастики крайне мала (минимальное значение $k_j^1{}_{min}=8$ (где j – это уже номер испытуемого, всего 15 человек), максимальное значение $k_j^1{}_{max}=17$, $j=1,2,...,15$). ЭЕЗ четко регистрируется не только в биомеханике (для x_2 НМС), но и для ССС. В режиме 15-ти повторных регистраций параметров (выборок из 300 точек, время регистрации τ=5 минут) для одного испытуемого в неизменном гомеостазе мы имеем небольшое число k_j^1 статистических совпадений выборок КИ [1,3-9,24-27].

Для примера мы представляем одну из этих 15-ти матриц, в виде табл. 1. Здесь число пар выборок КИ, которые можно отнести к одной генеральной совокупности ($p\geqslant 0,05$ по Вилкоксону) очень невелико $k_j^1=10$. Обратим внимание, что у большинства матриц $k_j^1\leqslant 12$, т.е. доля стохастики соизмерима с 10%, а доля хаоса достигает 90%. Речь идет о статистическом хаосе (непрерывное и хаотическое изменение статистических функций распределения $f(x_i)$ для выборок КИ). Подчеркнем, что получить совпадение двух соседних (j-й и $j+1$-й выборок КИ) – задача крайне сложная, а получить совпадение сразу трех выборок (чтобы $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)=f_{j+2}(x_i)$) имеет вероятность $p\leqslant 10^{-5}$, т.е. это практически невозможная величина.

Таблица 1

Уровни значимости (*p*) для попарных сравнений выборок КИ испытуемого БДВ с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) (число повторов *N*=15), число совпадений k_j^1=10

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	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	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,27	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	**0,27**		0,00	0,00	0,25	0,00	0,01	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00
7	**0,19**	0,00	**0,11**	**0,25**	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00
9	0,00	0,00	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	**0,23**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	**0,77**	**0,09**	0,00	0,00	0,02	0,00	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,18**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	**0,11**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,12**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

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

Возникает закономерный вопрос: о какой однородности выборок КИ для одного испытуемого (в неизменном гомеостазе) может идти речь? Как можно отобрать однородные (статистически совпадающие) выборки КИ для одно-

го испытуемого, если из 105 разных пар сравнения только 8-17 пар (в каждой матрице свое значение k_j^1 и это для каждого из 15-ти испытуемых!) могут быть отнесены к общей (но только к этим сравниваем двум) генеральной совокупности? Подчеркнем, что речь идет о разных генеральных совокупностях, т.к. получить три (подряд) одинаковые выборки имеет вероятность $p \leqslant 10^{-5}$, т.е. это ничтожная величина. Более того, чтобы 10-12 пар все совпали, т.е. чтобы у всех 10-12 выборок мы имели одну (общую) генеральную совокупность, такое событие вообще невозможно! Разные пары имеют разные генеральные совокупности, и получить однородные выборки (для одного испытуемого) – задача практически невозможная. Что демонстрирует табл. 1 и еще 15 ей подобных (для одного испытуемого!).

Таблица 2

Уровни значимости (*p*) для попарных сравнений выборок КИ группы испытуемых из 15-ти человек, с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса ($k_j^2=16$)

	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	0,48	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	1,00
3	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	**1,00**	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
6	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	1,00
7	**0,48**	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
8	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
10	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
11	0,00	**0,14**	0,00	**0,10**	0,00	**0,24**	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	**0,08**	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	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	**1,00**	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

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

Еще более сложная картина возникает при сравнении выборок КИ для 15-ти разных испытуемых. Для примера (одна из 15-ти нами полученных матриц в одинаковых испытаниях, повторения регистрации КИ 15 раз подряд для одной и той же группы испытуемых) мы представляем табл. 2, где $k_j^2=16$. Подчеркнем, что это одна из 15-ти матриц для этих 15-ти испытуемых. При повторении в остальных 14-ти матрицах картина схожая. Мы имеем хаотическое изменение k_j^2 от одной матрицы к другой (для этих двух разных выборок критерий Краскела-Уоллиса $p \geqslant 0,05$). Нет повторных (произвольно!) значений k_j^2, но имеется характерная особенность. Довольно часто мы наблюдали, что матрица для 15-ти разных испытуемых (табл. 2) показывает большие значения чисел k_j^2 статистических совпадений выборок, чем матрицы табл. 1 (k_j^1) для одного и того же испытуемого (при повторах в неизменном гомеостазе).

Получается, что выборки КИ для 15-ти разных людей статистически более подобны (более однородные), чем полученные подряд выборки КИ одного и того же человека. Каждый отдельный испытуемый менее похож на самого себя, чем 15 разных людей между собой (по КИ). Это явление получило название в физиологии НМС и ССС, как *эффект Еськова-Филатовой* (ЭЕФ). Такое наблюдается довольно часто, ЭЕФ – это частое явление в физиологии ФСО. Объяснение ему мы пока не дали, этот ЭЕФ пока еще изучается.

Несомненно, одно, что при 15-ти повторах измерений выборок КИ у 15-ти разных людей и при построении для них 15-ти матриц (подобных табл. 2) для этой (одной) группы, мы в каждой матрице будем иметь свои (особые) элементы матрицы, для которых $a_{jk}=p \geqslant 0,05$. Иными словами, с позиций стохастики мы при первом измерении должны исключить одни $a_{xy}<0,05$, т.е. пары, которые статистически не совпадают (они разные). А при повторении опыта мы должны будем исключать уже другие $a_{zv}<0,05$ и т.д. В итоге, после 15-ти повторов экспериментов мы уберем всех испытуемых из группы, т.к. во всех этих 15-ти матрицах не окажется ни одной пары $a_{jk} \geqslant 0,05$ (т.е. что бы эта $a_{jk} \geqslant 0,05$ была во всех 15-ти матрицах).

Мы анализировали другие (аналогичные) результаты и везде картина одинакова: при *n* повторах испытаний (регистрации парамеров КИ (у одной и той же группы) мы не можем подобрать однородную группу испытуемых. Каждый раз мы будем получать другие (статистически не совпадающие) пары и подобрать однородную группу (например, по выборкам КИ) практически невозможно! Нет групп, которые бы при повторах измерений показали бы одни и те же значения $a_{jk} \geqslant 0,05$ (каждый раз совпадающие пары будут другими).

С чем тогда до настоящего времени рабо-

тала вся биология и медицина? С неоднородными группами испытуемых и больных? Очевидно, что сейчас необходимы другие параметры (критерии) для оценки однородности групп, которые бы выходили за пределы традиционных статистических методов отбора. Все что мы сейчас представили, одновременно доказывает и глобальность гипотезы Н.А. Бернштейна о «повторении без повторений». Любые выборки не только НМС, но и ССС демонстрируют непрерывную статистическую неустойчивость и тогда невозможно подобрать однородную группу испытуемых.

Выход из этого положения был нами найден на основе расчета параметров *квазиаттракторов* (КА), которые составляются для любых параметров x_i ФСО, когда первая фазовая координата – x_1 становится реальным параметром гомеостаза (у нас это КИ – $x_1(t)$), а вторая фазовая координата $x_2=dx_1/dt$ определяется как скорость изменения этой 1-й координаты $x_1(t)$. В таком двумерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС) движение вектора состояния системы (у нас это КИ для ССС) происходит внутри *квазиаттрактора* (КА) такого фазового пространства, т.е. вектора $x(t)$ хаотически движется внутри КА. При этом рассчитывается *площадь S* КА и координаты центра этого КА в виде x_i^c $(i=1,2)$.

Тогда однородной группой будет та группа, для которой построение КА и их всех площадей $S_j/S_k<2$ и одновременно $S_j/S_k>0,5$ (т.е. выполняется для всех j и k; $k\neq j$) неравенства $2>S_j/S_k>0,5$. Фактически, для этой проверки строится некоторая матрица парных соотношений для площадей КА, при этом все элементы такой матрицы (подобно табл. 1 и 2) попадают в интервал $S_j/S_k\in(0,5, 2)$. Нами составлен (и запатентован) программный продукт, который удовлетворяет таким соотношениям. Еще раз подчеркнем, получить однородную группу в биомедицине невозможно с позиций статистики. Нужны другие критерии и методы, которые мы сейчас представили в ведущих математических журналах РФ «Доклады Академии наук» [11], «Физика и Астрономия», МГУ [14] , Журнал технической физики [18] и т.д.) [12,13,16,17,20-23].

Выводы:

1. Многократные повторные измерения выборок КИ у одного и того же испытуемого доказывают *эффект Еськова-Зинченко* и для параметров x_i ССС. Число k пар статистически совпадающих выборок для ССС невелико.

2. ЭЕЗ сейчас распространяется не только для x_i ССС, но и для выборок КИ у разных испытуемых. Это переходит в *эффект Еськова-Филатовой* (ЭЕФ), в котором выборки для разных 15-ти человек могут быть более статистически подобны ($k>15$), чем выборки КИ у одного испытуемого (в неизменном гомеостазе при n=15-ти $k_j^1\leqslant 12$ для повторенных измерений). Отдельный человек менее похож на самого себя, чем 15 разных людей между собой. Это парадокс – ЭЕФ.

Выполненные исследования доказывают, что в рамках статистики подобрать однородную группу практически невозможно. Каждый раз в любой группе будут совпадать другие пары выборок и их исключения (тех, для которых $p<0,05$) приведет к исключению (в итоге) всех испытуемых из данной группы. Предложен другой критерий подбора однородных групп, который основан на расчетах параметров квазиаттракторов. Этот критерий разработан в рамках новой *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС) [12-14,19-24].

NEW CONCEPTS OF HOMEOSTASIS AND THE PROBLEM OF THE SELECTION OF A HOMOGENEOUS GROUP

A.N. INIUSKIN[*], V.M. ESKOV[**], O.A. MOROZ[***], O.A. MONASTIRETSKAYA[***]

[*]*Samara State Aerospace University of academician C.P. Korolev, Moscow highway 34, city of Samara, 443086, Russia*
[**]*LLC "Design office " Automated Systems and Systems Analysis ", KhMAO, Energetikov st., 22, office 706, Surgut, 628412, Russia*
[***]*Surgut State University, Lenina pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru*

Abstract. In connection with the discovery of the special properties of homeostatic systems (new understanding of homeostasis), the problem of choosing the homogeneity of groups in physiology and medicine arises. It is proved that not only samples of one human in unchanged homeostasis (with repeated repe-

titions of experiments) demonstrate non-statistical coincidence, but also groups of different subjects as well. The effect of Eskov-Filatova is presented, in which different subjects in a group (out of *n* subjects) can demonstrate a greater number *k* of statistical matches of pairs of samples than *n*-fold repetitions of the same tests of one human in a constant homeostasis. Therefore, new criteria for testing the homogeneity of groups of the same or different subjects in the repetition mode are presented.

Key words: homogeneity, the effect of Eskov-Zinchenko, the effect of Eskov-Filatova, chaos.

Introduction. Over the past 25 years, Bernstein's hypothesis of "repetition without repetitions" has been proved in physiology and medicine, which has turned into the *effect of Eskov-Zinchenko* (EEZ).This effect proves the absence of statistical stability of samples x_i of the parameters of the *neuro-muscular system homeostasis* (NMS), which were obtained in one test (without changing homeostasis) in the physiology of the NMS human. This dramatically changes our understanding of homeostasis. Now homeostasis is a continuous and chaotic changes in the statistical distribution functions *f (x),* obtained from one subject in single test [11-23].

In fact, the hypothesis of N.A. Bernstein about the "repetition without repetition" [10] was proved in biomechanics (and in the physiology of the NMS). In this *effect of Eskov-Zinchenko* (EEZ) [1,3-7,9] proves that the number k of pairs of samples of *tremorograms* (TMG) or *tappinggrams* (TPG) will be extremely small ($k \leqslant 5\%$ for TMG). This fact denies any possibility of applying statistics in the physiology of the NMS. However, we have extended this EEZ to other functional systems of the organism (FSO) of a human under conditions of unchanged homeostasis [12-22]. In particular, in this report we are talking about the parameters x_i of the cardiovascular system, which is more autonomous than the NMS, but which also demonstrates EEZ [1,3-7,9,24-28].

Consequently, if the x_i parameters of the NMC and cardiovascular system are unstable for one test subject (in constant homeostasis with n=15 repetitions of sample registrations *xi*), then samples x_i of 15 different test subjects will demonstrate in 15 repetitions of the same tests (with the same group)? If in this case EEZ is observed, then how to define a homogeneous group of subjects in physiology and medicine? What has all biomedicine been working with so far (for the last 100-150 years)? We present the answers to these questions in this report [2,8,20-27].

Object and methods. The studies were carried out according to the Helsinki Declaration on 15 subjects (girls, average age <T> = 26 years) using non-invasive methods. The device "Elox-01", manufactured by LLC "New devices", city of Samara, was used. Each of the subjects was recorded 15 times a sample of *cardiointervals* (CI) – x_1, cardiointervals were measured in milliseconds. At the same time, 14 parameters of the cardiovascular system were recorded (integrative indicators of the *sympathetic* (x_2) and *parasympathetic* (x_3) vegetative nervous system (*SIM* and *PAR*), the other 12 parameters). We are not presenting this data now, since the results of their treatment were similar to the cardiointervals.

The obtained 15 samples for each test subject were processed by compiling matrices of paired comparisons of samples of CI (according to the Wilcoxon criterion) (225 samples of CI were recorded for each test subject in the invariable homeostasis of the cardiovascular system). In these matrices (15 matrices in total for each test subject) each contained the value k_j^1 (j=1,2,...,15 is the number of the series and tests) of the number of pairs of CI samples that (these two compared samples) according to the Wilcoxon criterion ($p \geqslant 0{,}05$) can be attributed to one general population. For these numbers, histograms of the kj1 distribution were built, i.e. there are 15 histograms.

Further, for the whole group (out of 15 subjects), 15 matrixes of paired comparisons of the CI samples were built, but in the mode of 15 repeats for the whole group. In this case, we obtained k_j^2 – the numbers of comparison pairs (two different subjects), for which $p^2 \geqslant 0{,}05$, but p^2 is the Kruskal-Wallis criterion (for different subjects). These 15 matrices (for different subjects) were analyzed to assess the possibility of combining the subjects into a common homogeneous group. Since the measurements were repeated 15 times (for all subjects, i.e. for a group of 15 people), we can check (again) repeatedly (15 times) the homogeneity of the same group (in constant homeostasis).

Results of research. We emphasize that the *effect of Eskov-Zinchenko* was clearly confirmed in all 15 matrices (one matrix for each subject) – the numbers k (the number of matrix elements for

which the Wilcoxon criterion was $p \geqslant 0{,}05$) had small values. This means that for each test subject the share of stochastics is very small (the minimum value is $k_j^1 min=8$ (where j is the number of the subject, only 15 people), the maximum value is $k_j^1 max=17,\ j=1,2,...,15)$. EEZ is clearly recorded not only in biomechanics (for x_2 NMS), but also for the cardiovascular system. In the mode of 15 repeated registrations of parameters (samples from 300 points, registration time τ=5 minutes) for one test subject in a constant homeostasis, we have a small number k_j^1 of statistical matches of the CI samples [1-7,9,24-27].

Table 1

Significance levels (p) for pairwise comparisons of the CI samples of the test BDV using the Wilcoxon nonparametric criterion (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) (the number of repeats N=15), the number of coincidences k_j^1=10)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19	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	0,23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,27	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	**0,27**		0,00	0,00	0,25	0,00	0,01	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,12
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00
7	**0,19**	0,00	**0,11**	**0,25**	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00
9	0,00	0,00	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	**0,23**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	**0,77**	**0,09**	0,00	0,00	0,02	0,00	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,18**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	**0,11**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,12**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Note: p – achieved level of significance (critical level is p<0,05)

As an example, we present one of these 15 matrices in the form of a table 1. Here the number of pairs of CI samples that can be attributed to one general population is very small, k_j^1=10 ($p \geqslant 0{,}05$ according to Wilcoxon). Note that for the majority of matrices $k_j^1 \leqslant 12$, i.e. the share of stochastics is commensurate with 10%, and the share of chaos reaches 90%. We are talking about statistical chaos (continuous and chaotic change of the statistical distribution functions f (x_i) for samples CI). We emphasize that it is very difficult to get a match between two neighboring (j^{th} and $j+1^{th}$ samples of CI), and to get a match of three samples at once (so that $f_j(x_i)=f_{j+1}(x_i)=f_{j+2}(x_i)$) has a probability of $p \leqslant 10^{-5}$, i.e. this is almost an impossible value.

The question arises: what kind of homogeneity of CI samples for one test subject (in unchanged homeostasis) can we talk about? How can one select homogeneous (statistically coincident) samples of CI for one subject, if out of 105 different pairs of comparison, only 8-17 pairs can be assigned to the total (but only two are compared) to the general population (each matrix has its own value k_j^1, and for each of the 15 subjects!)? We emphasize that we are talking about different populations, because get three (in a row) identical samples has a probability of $p \leqslant 10^{-5}$, i.e. it is an insignificant quantity. Moreover, it is impossible that 10-12 pairs all coincide, i.e. for all 10-12 samples, we have one (total) population! Different couples have different general populations, and obtaining homogeneous samples (for one test subject) is an almost impossible task. This fact demonstrates the table. 1 and 15 others like her (for one test subject!).

An even more complicated picture arises when comparing the CI samples for 15 different subjects. For example (one of the 15 matrices we obtained in the same trials, repeating the registration of CI 15 times in a row for the same group of subjects), we present the table 2, where k_j^2=16. We emphasize that this is one of the 15 matrices for these 15 subjects. When repeated in the remaining 14 matrices, the picture is similar. We have a random change in k_j^2 from one matrix to another (for these two different samples, the Kruskal-Wallis test is $p \geqslant 0{,}05$). There are no repeated (arbitrary!) values of k_j^2, but there is a characteristic feature. Quite often, we observed that the matrix for 15 different subjects (see Table 2) shows larger values of the numbers k_j^2 of statistical coincidences of samples than the matrix tables 1 (k_j^1) for the same test subject (when repeated in unchanged homeostasis).

Therefore, the CI samples for 15 different people are statistically more similar (more homogeneous) than the CI samples obtained in a row from the same human. Each individual subject is less similar to himself than 15 different people among themselves (according to CI). This phenomenon was named in the physiology of the NMS and the cardiovascular system as the *effect of Eskov-Filatova* (EEF). EEF is a frequent phenomenon in the physiology of the FSO. We have not yet given an explanation to him, because EEF is still under study.

Table 2

Significance levels (*p*) for pairwise comparisons of CI samples of a group of 15 subjects, using the non-parametric Kruskal-Wallis test (k_j^2=16)

	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	0,48	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	1,00
3	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	**1,00**	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
6	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,00	1,00
7	**0,48**	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
8	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
10	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
11	0,00	**0,14**	0,00	**0,10**	0,00	**0,24**	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	**0,08**	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	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	**1,00**	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Note: *p* – achieved level of significance (critical level is *p*<0,05)

There is no doubt that with 15 repetitions of measurements of CI in 15 different people and in the construction of 15 matrices for them (similar to table 2) for this (one) group, we will have our own (special) elements in each matrix matrices for which $a_{jk}=p\geqslant 0{,}05$. In other words, from the standpoint of stochastics, in the first measurement we should exclude only $a_{xy}<0{,}05$, i.e. pairs that statistically do not match (they are different). And when repeating the experience, we will have to exclude other $a_{zv}<0{,}05$, etc. In the end, after 15 repetitions of the experiments, we remove all subjects from the group, since in all these 15 matrices there will not be a single pair of $a_{jk}\geqslant 0{,}05$ (i.e. what would this $a_{jk}\geqslant 0{,}05$ be in all 15 matrices).

We analyzed other (similar) results, and everywhere the same result: with n repetitions of tests (recording CI parameters (from the same group), we cannot find a homogeneous group of subjects. Each time we will receive different (statistically non-coincident) pairs and it is almost impossible to select a homogeneous group (for example, by CI samples)! There are no groups that would show the same values of $a_{jk}\geqslant 0{,}05$ for repeated measurements (each time the matching pairs will be different).

What did all biology and medicine work with so far? With heterogeneous groups of subjects and patients? It is obvious that now other parameters (criteria) are needed to assess the homogeneity of groups that would go beyond the traditional statistical selection methods. All that we have just presented, at the same time, the globality of the N.A. Bernstein on "repetition without repetition." Any samples not only of the NMS, but also the cardiovascular system show continuous statistical instability and then it is impossible to select a homogeneous group of subjects.

We found a way out of this situation on the basis of calculating the parameters of *quasi-attractors* (QA), which are compiled for any parameters x_i FSO, when the first phase coordinate – x_1 becomes the real homeostasis parameter (in our case it is CI – $x_1(t))=dx_1/dt$ is defined as the rate of change of this 1st coordinate $x_1(t)$. In such a two-dimensional *phase space of states* (PSS), the motion of the state vector of the system (in our case, this is the CI for the cardiovascular system) occurs inside the quasi-attractor – QA of such a phase space, i.e. the vector x (t) moves chaotically inside QA. This calculates the area S for QA and coordinates of the center of this QA in the form of x_i^c (i=1,2).

Then a homogeneous group will be the group for which the construction of QA and their all areas $S_j/S_k<2$ and at the same time $S_j/S_k>0{,}5$ (that is, for all j and k; $k\neq j$) of the inequality $2>S_j/S_k>0{,}5$. In fact, for this test, a certain matrix of paired relations for QA spaces is constructed, and all the elements of such a matrix (like tables 1 and 2) fall in the interval $S_j/S_k\in(0{,}5,\ 2)$. We have compiled (and patented) a software product that satisfies such ratios. Once again, we emphasize that it is impossible to obtain a homogeneous group in biomedicine from the standpoint of statistics. We need other criteria and methods that we have now presented in the leading mathematical journals of the Russian Federation "Reports of the Academy of Sciences" [11], "Physics and Astronomy", Moscow State University [14], Journal of Technical Physics [18], etc.) [12,13,16,17,20-23].

Conclusions:

1. Multiple repeated measurements of CI samples from the same subject prove the effect of Eskov-Zinchenko for parameters x_i of the cardiovascular system. The number k of pairs of statistically coincident samples for the cardiovascular system is small.

2. EEZ is now distributed not only for the x_i of the cardiovascular system, but also for samples of CI in different subjects. This turns into the effect

of Eskov-Filatova (EEF), in which the samples for different 15 people may be more statistically similar (k□15) than the CI samples from one test subject (in constant homeostasis with n=15 $k_j^1 \leqslant 12$ for repeated measurements). An individual is less like himself than 15 different people among themselves. This fact is the EEF paradox.

3. The completed studies prove that within the framework of statistics it is almost impossible to select a homogeneous group. Each time in any group will coincide other pairs of samples. Their exclusion (those for which p<0,05) will lead to the exclusion (as a result) of all subjects from this group. A different criterion for the selection of homogeneous groups is proposed, which is based on calculations of the parameters of quasi-attractors. This criterion was developed in the framework of the new theory of chaos-self-organization (TCS) [12-14,19-24].

Литература

1. Григоренко В.В., Еськов В.М., Лысенкова С.А., Микшина В.С. Алгоритм автоматизированной диагностики динамики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы при нормальном старении в оценке биологического возраста // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, № 2. С. 357–362.

2. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории А.М. Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 3. С. 336.

3. Еськов В.В., Белощенко Д.В., Баженова А.Е., Живаева Н.В. Влияние локального холодового воздействия на параметры электромиограмм у женщин // Экология человека. 2018. № 9. С. 42–47.

4. Еськов В.В., Ведясова О.А., Филатова О.Е., Филатова Д.Ю., Иляшенко Л.К. Регуляция сердечно-сосудистой системы с позиций эффекта Еськова-Филатовой // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 13–22.

5. Еськов В.В., Еськов В.М., Вохмина Ю.В. Гипотеза Н.А. Бернштейна и статистическая неустойчивость выборок параметров треморограмм // Вестник кибернетики. 2018. Т. 29, № 1. С. 33–38.

6. Прохоров С.А., Белощенко Д.В., Шейдер А.Д., Горбунова М.Н. Методы теории хаоса-самоорганизации в оценке параметров систем третьего типа-complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 2. С. 32–41.

7. Филатова Д.Ю., Башкатова Ю.В., Филатов М.А.,

References

1. Grigorenko VV, Es'kov VM, Lysenkova SA, Mikshina VS. Algoritm avtomatizirovannoy diagnostiki dinamiki vozrastnykh izmeneniy parametrov serdechno-sosudistoy sistemy pri normal'nom starenii v otsenke biologicheskogo vozrasta [Algorithm for the automated diagnosis of the dynamics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system under normal aging in the estimation of biological age]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(2):357-62. Russian.

2. Dudin NS, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem – al'ternativa teorii A.M. Lyapunova [New approaches in the theory of biosystems stability – alternative to a.m. lyapunov`s theory]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):336. Russian.

3. Es'kov VV, Beloshchenko DV, Bazhenova AE, ZHivaeva NV. Vliyanie lokal'nogo holodovogo vozdejstviya na parametry ehlektromiogramm u zhenshchin [Effect of local cold exposure on the parameters of electromyograms in women]. EHkologiya cheloveka. 2018;9:42-7. Russian.

4. Es'kov VV, Vedyasova OA, Filatova OE, Filatova DYU, Ilyashenko LK. Regulyaciya serdechno-sosudistoj sistemy s pozicij ehffekta Es'kova-Filatovoj [Regulation of the cardiovascular system from the standpoint of the Eskov-Filatova effect]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:13-22. Russian.

5. Es'kov VV, Es'kov VM, Vohmina YUV. Gipoteza N.A. Bernshtejna i statisticheskaya neustojchivost' vyborok parametrov tremorogramm [Hypothesis N.. Bernstein and statistical instability of samples parameters of tremorogramm]. Vestnik kibernetiki. 2018;29(1):33-8. Russian.

6. Prohorov SA, Beloshchenko DV, SHejder AD, Gorbunova MN. Metody teorii haosa-samoorganizacii v ocenke parametrov sistem tret'ego tipa-complexity [Methods of chaos theory-self-organization in the evaluation of the parameters of the third type of systems-complexity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;2:32-41. Russian.

7. Filatova DYU, Bashkatova YUV, Filatov MA, Ilya-

Иляшенко Л.К. Анализ параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у школьников в условиях широтных перемещений // Экология человека. 2018. № 4. С. 30–35.

shenko LK. Analiz parametrov deyatel'nosti serdechno-sosudistoj sistemy u shkol'nikov v usloviyakh shirotnykh peremeshchenij [Analysis of the parameters of the cardiovascular system in schoolchildren in conditions of latitudinal displacement]. EHkologiya cheloveka. 2018;4:30-5. Russain.

8. Еськов В.М., Филатова О.Е., Хадарцев А.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Неопределенность и непрогнозируемость – базовые свойства систем в биомедицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2013. № 1. С. 67–82.

8. Es'kov VM, Filatova OE, Khadartsev AA, Es'kov VV, Filatova DYu. Neopredelennost' i neprognoziruemost' – bazovye svoystva sistem v biomeditsine [Uncertainty and unpredictability - basic properties of systems in biomedicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2013;1:67-82. Russian.

9. Хадарцев А.А., Еськов В.М. Внутренние болезни с позиции теории хаоса и самоорганизации систем (научный обзор) // Терапевт. 2017. № 5-6. С. 5–12.

9. 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.

10. Bernstein N.A. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon Press, 1967. 196 p.

10. Bernstein NA. The coordination and regulation of movements. Oxford, UK: Pergamon Press; 1967.

11. 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, No. 1. P. 92–94.

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

12. 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, No. 1. P. 14–23.

12. 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.

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, No. 1. P. 143–150.

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

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, No. 3. P. 309–317.

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 V.M., Filatova O.E., Eskov V.V., Gavrilenko T.V. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 5. P. 809–820.

15. Eskov VM, Filatova OE, Eskov VV, Gavrilenko TV. The Evolution of the Idea of Homeostasis: Determinism, Stochastics and Chaos–Self-Organization. Biophysics. 2017;62(5):809-20.

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. No. 3. P. 38–42.

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. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity // Biophysics. 2017. Vol. 62, No. 6. P. 961–966.

17. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov DV. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity. Biophysics. 2017;62(6):961-6.

18. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmi-

18. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmi-

na Yu.V. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity // Technical Physics. 2017. Vol. 62, No. 11. P. 1611–1616.

19. Eskov V.M., Zinchenko Y.P., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Glansdorff-prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress // Human Ecology (Russian Federation). 2017. No. 5. P. 27–32.

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. No. 8. P. 15–20.

21. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K., Grigorieva S.V. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics // Biophysics. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 125–130.

22. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // Russian Journal of Biomechanics. 2017. Vol. 21, No 3. P. 224–232.

23. Ilyashenko L.K., Bazhenova A.E., Berestin D.K., Grigorieva S.V. Chaotic dynamics parameters of the tremorgrams at the stress exposure // Russian Journal of Biomechanics. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 62–71.

24. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Yeskov V.M., Fudin N.A., Kozhemov A.A., Filatov M.A., Weidong Pan Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports // Integr Med Int. 2017. Vol. 4. P. 57–65.

25. Leonov B.I., Grigorenko V.V., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System // Biomedical Engineering. 2018. Vol. 52, No. 3. P. 210–214.

26. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 1. P. 4–8.

27. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Eskov V.M. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples // Bulletin of experimental biology and medicine. 2017. Vol. 164, No. 2. P. 115–117.

28. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K., Eskov V.V., Minenko I.A. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads // Bulletin of experimental biology and medicine. 2018. Vol. 165, No. 4. P. 415–418.

na YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. Technical Physics. 2017;62(11):1611-6.

19. Eskov VM, Zinchenko YP, Filatov MA, Ilyashenko LK. Glansdorff-prigogine theorem in the description of tremor chaotic dynamics in cold stress. Human Ecology (Russian Federation). 2017;5:27-32.

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. Filatova OE, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Grigorieva SV. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect Biophysics. Biophysics. 2018;63(2):125-30.

22. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. Russian Journal of Biomechanics. 2017;21(3):224-32.

23. Ilyashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigorieva SV. Chaotic dynamics parameters of the tremorgrams at the stress exposure. Russian Journal of Biomechanics. 2018;22(1):62-71.

24. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Yeskov VM, Fudin NA, Kozhemov AA, Filatov MA, Weidong Pan. Fundamentals of Chaos and Self-organization Theory in Sports. Integr Med Int. 2017;4:57-65.

25. Leonov BI, Grigorenko VV, Eskov VM, Khadartsev AA, Ilyashenko LK. Automation of the Diagnosis of Age-Related Changes in Parameters of the Cardiovascular System. Biomedical Engineering. 2018;52(3):210-4.

26. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;1:4-8.

27. Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Eskov VM. Experimental Study of Statistical Stability of Cardiointerval Samples. Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(2):115-7.

28. Zilov VG, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV, Minenko IA. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads. Bulletin of experimental biology and medicine. 2018;165(4):415-8.

Библиографическая ссылка:
Инюшкин А.Н., Еськов В.М., Мороз О.А., Монастырецкая О.А. Новые представления о гомеостазе и проблема выбора однородной группы // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 322–331. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16294

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 332–340

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 332–340

УДК: 616-073:616.71 DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16304

КОНТРАСТИРОВАНИЕ В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТКЕ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРАСТИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Т.Н. ПАШОВКИН[*], Е.П. ХИЖНЯК[**]

[*] *Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», пр-т Науки, д. 3, Московская обл., г. Пущино, 42290, Россия*

[**] *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, ул. Институтская, д. 3, г. Пущино, Московская область, 142290, Россия*

Аннотация. В работе рассматриваются экспериментальные данные, полученные методами *инфракрасной термографии* высокого разрешения и методами *ультразвуковой диагностики* на аппаратах среднего и экспертного класса. Эти данные иллюстрируют повышение контраста ультразвуковых изображений и выявление структур тканей, границ тканей и неоднородностей в тканях, которые не выявляются аппаратурой экспертного класса. Для получения намного более контрастных изображений по сравнению с используемыми в настоящее время методами ультразвуковой диагностики, нами проводился дополнительный нагрев границ неоднородностей с помощью дополнительного ультразвукового излучателя. Этот нагрев возникает при критических углах падения волн на границы тканей, за счёт трансформации продольных волн в сдвиговые, и поглощения этих волн в граничных слоях тканей и неоднородностей в тканях. Такой нагрев приводит к изменению акустического импеданса пограничных слоёв. В результате появляются границы для отражённого сигнала, или увеличивается амплитуда отражённого сигнала от слабо визуализируемых границ, что приводит к увеличению контраста между различными тканями, или между основной тканью органов и неоднородностями в этих органах. Так как коэффициент поглощения сдвиговых волн на порядки превосходит коэффициент поглощения продольных волн, то при контролируемых условиях такой нагрев, не превышающий физиологически допустимых уровней, даже за короткое время позволяет получить контрастные изображения при ультразвуковой диагностике за счёт повышения контрастности практически всех границ неоднородностей в исследуемых тканях.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, контрастирование, границы тканей, границы неоднородностей, трансформация волн, продольные волны, сдвиговые волны, поглощение, нагрев, без контрастирующих веществ.

Введение. *Ультразвуковое исследование* (УЗИ) *с контрастированием* на сегодняшний день считается одной из самых перспективных технологий в лучевой диагностике [7,8, 12,13,16]. Использование контрастных веществ открыло новые области применения ультразвука в диагностике. Одной из самых многообещающих областей применения ультразвуковой диагностики с контрастированием является онкология [3,15,18]. Применение этой технологии может показать истинную васкуляризацию опухоли.

В настоящее время наиболее эффективным является применение препаратов в виде газовых микропузырьков с размерами 2-6 мкм, заключенных в биологически инертные оболочки различного происхождения, которые увеличивают интенсивность отражённого сигнала. Для дополнительного увеличения контраста изображений используется ультразвуковой нагрев оболочек газовых микропузырьков [17].

Контрастирование с применением контрастирующих препаратов применяется в ткани, насыщенной капиллярами и на границах сосудистых стенок. При этом остаётся вопрос контрастирования границ всех неоднородностей в тканях, импедансы которых отличаются на малую величину. Для продольной волны такая ткань будет выглядеть при диагностическом исследовании как гомогенная. На ранних стадиях патологий молекулярный состав неоднородностей в тканях практически мало изменяется, вплоть до значительного уровня развития патологии. Именно поэтому, например, на ранних стадиях развития опухолей, они не видны при ультразвуковой диагностике. Кроме

того, в диапазонах длин волн 0.1-1.5 мм (в диапазоне используемых в диагностике частот ультразвука 3-17 МГц) разрешающая способность диагностической аппаратуры много больше размеров клеток в тканях. Поэтому, только при достижении суммарным количеством клеток нижнего значения длины волны появляется возможность визуализировать такую неоднородность в ткани. Для контрастирования таких границ без использования контрастирующих веществ достаточно изменить разницу в импедансах тканей и неоднородностей в тканях для появления границ, отражающих ультразвук. При нагреве импедансы различных тканей будут меняться по-разному, в зависимости от вида тканей. В литературе известны данные о *температурных коэффициентах скорости* (ТКС) ультразвука в различных тканях. Например, ТКС печени имеет положительный наклон 1.5-2 м/с*^{o}C, ТКС для жировой ткани имеет отрицательный наклон 2.5-7 м/с * ^{o}C, ТКС воды 2.5 м/с* ^{o}C, хрусталика – 1.1 м/с* ^{o}C, стекловидного тела 1.87 м/с* ^{o}C, склеры 1 м/с* ^{o}C, глаза в целом – 1.5 м/с* ^{o}C. То есть, скорости ультразвука во всех видов тканей, растут при увеличении температуры, и уменьшаются при нагреве жировых тканей [1]. Таким образом, при нагреве граничной зоны наиболее значимое отличие в импедансах будет наблюдаться на границах жировой ткани с любой тканью организма, вследствие разнонаправленного ТКС. Достаточно ли нагрева границ в пределах 1 ^{o}C для появления границы, от которой будет отражаться ультразвуковая волна для регистрации при различных видах сканирования в ультразвуковой диагностике? Покажем, что такого нагрева достаточно для регистрации границ неоднородностей в ультразвуковой диагностике. Весь диапазон изменений скоростей для практически всех мягких тканей составляет около 100 м/с, или около 7% от нижнего предела скоростей ультразвука в тканях. Для костной и хрящевой ткани мы не рассматриваем диапазоны изменений скоростей, так как импедансы этих тканей могут значительно отличаться от импедансов мягких тканей, и все границы хорошо видны при диагностике и без контрастирования. Для конкретных мягких тканей диапазоны изменений скоростей ультразвука достаточно малы и могут составлять 0.05-2% от средней скорости в таких тканях. Тем не менее, на этом работает вся ультразвуковая диагностика. То есть, нагрев на градус может приводить к изменениям скорости от 10 до 100% от всего диапазона вариабельности скорости ультразвука в определённом виде ткани. Этого вполне достаточно для регистрации границ неоднородностей при ультразвуковой диагностике. Таким образом, необходимо показать, как можно нагреть границы неоднородностей в тканях для получения разницы импедансов, достаточной для регистрации при ультразвуковой диагностике.

В литературе известны способы генерации сдвиговых волн при трансформации продольных волн в сдвиговые [2]. Распространяясь вдоль границы тканей, и границ неоднородностей в тканях сдвиговые волны при поглощении могут нагревать эти границы, вследствие того, что коэффициенты поглощения сдвиговой волны в тканях будут на порядки выше коэффициентов поглощения продольных волн в этих же тканях. Вследствие наличия ТКС за счёт такого нагрева может меняться разность импедансов неоднородностей и окружающей ткани. Таким образом, образуется граница для появления отражённого сигнала, которая становится видна на экране аппаратов ультразвуковой диагностики. Такие же нагревы возможны и на границе тканей, отличающихся по модулю сдвига, за счёт различающихся коэффициентов поглощения сдвиговых волн в разных тканях. В отличие от незначительных изменений скоростей продольных волн, плотностей неоднородностей в тканях и плотностей самих тканей на начальных стадиях развития патологических процессов, модули сдвига и, соответственно, скорости сдвиговых волн начинают меняться на начальных стадиях таких процессов. Поэтому, использование разогрева границ неоднородностей в тканях может дать новую диагностическую информации на ранних стадиях развития патологий, например, на ранних стадиях развития опухолей различной этиологии, при использовании различных аппаратов ультразвуковой диагностики. То есть, увидеть то, что невозможно увидеть ни при каких улучшениях программ обработки изображений для ныне используемой аппаратуры даже экспертного класса [4].

Цель исследования – продемонстрировать нагрев границ неоднородностей в биологических тканях и его величину при поглощении сдвиговых волн в случаях трансформации продольных волн в сдвиговые на границах неоднородностей. Определить диапазон крити-

ческих углов трансформации продольных волн (для различных соотношений акустомеханических параметров практически всех мягких тканей). Показать, что кратковременный, физиологически допустимый нагрев границ неоднородностей в тканях ультразвуком, с учетом углов трансформации волн на этих границах, можно использовать в ультразвуковой диагностике для контрастирования границ неоднородностей в исследуемых тканях.

Материалы и методы исследования. В работе использованы разъёмные физические модели тканей различного вида с контролируемыми параметрами, аналогичными параметрам биологических тканей, как гомогенные, так и гетерогенные, с включением неоднородностей различного вида, отличающихся по параметрам от основной модели. Физические модели были изготовлены из гелей, приготовленных с использованием агар-агара, агарозы и желатина. Величины скоростей продольных волн изменялись с помощью добавок солей хлорида натрия. Величины коэффициентов поглощения изменялись с помощью солей сернокислого марганца, имеющего высокий коэффициент поглощения и используемого для калибровок измерительных приборов по этому параметру. Для изготовления моделей с разными модулями сдвига, но одинаковыми скоростями продольных волн в таких моделях использованы гели из агар-агара и агарозы. Такие модели необходимы для выявления границ неоднородностей в тканях при ультразвуковом нагреве этих границ, а также для иллюстрации разницы в визуализации неоднородностей при широко используемых методах ультразвуковой диагностики и нового метода визуализации с использованием ультразвукового контрастирования границ в тканях.

Контроль акустомеханических параметров физических моделей проводили при помощи аппаратов типа «РУЗИ» резонаторным методом, определяя скорости и коэффициенты затухания продольных ультразвуковых волн в условиях термостатирования измеряемых образцов [6]. Контроль динамического модуля сдвига, динамической вязкости, скоростей и коэффициентов затухания сдвиговых волн проводили с помощью измерителя *сдвигового импеданса тканей* «СИМП». Температуру и её динамику в процессе ультразвукового нагрева контролировали *инфракрасными* (ИК) термовизионными системами *“AGA-thermovision 780”* (Швеция) и *“CEDIP Titanium”* (Франция) на внутренней поверхности разъёмной физической модели ткани, в том числе и на границах неоднородностей, включенных в объём модели.

Расчёты зависимости величины нагрева границ для различных углов падения продольной волны при трансформации продольной волны в сдвиговую волну выполнены с использованием специально разработанной для этих целей программы, позволяющей изменять соотношения скоростей продольных и сдвиговых волн в тканях, плотностей тканей, теплоёмкостей, интенсивностей ультразвука, времени воздействия. Таким образом, выбирается время воздействия и интенсивность ультразвука, при которых нагрев не превышает физиологически опасных величин в тканях.

Для получения изображений были использованы аппараты ультразвуковой диагностики: «ЭТС-ДМУ-02», ультразвуковой сканер *“128 INT=1Z/INT-2Z/EXT-1Z”* с программой *“ЭХО Wave II”* фирмы «БИОСС» (Зеленоград).

Для ультразвукового контрастирования были использованы аппараты для ультразвуковой терапии «УЗТ 1.01 Ф» и «УЗТ 1.02 С», с излучателями ИУТ, площадью 1 см^2, 2 см^2 , 4 см^2, работающие на частоте 0.88 МГц, и аппарата «УЗТ 3.02Д», работающего на частоте 2.64 МГц. Контроль средней интенсивности I_{SATA} проводили измерителем мощности ультразвука «ИМУ 3». Распределение интенсивностей и величины локальных интенсивностей определяли методом краска/бумага с использованием специальной программы определения локальных интенсивностей в заданных сечениях ультразвукового пучка. Это связано с тем, что в ближней зоне излучателей величины локальных интенсивностей могут превышать значения средних интенсивностей в 2-4 раза. От величины локальных интенсивностей зависит нагрев границ неоднородностей в тканях. Поэтому, в работе использовался ультразвук, который локально не должен был вызывать нагрев границ, превышающий физиологические нормы.

Диапазоны изменений скоростей и коэффициентов затухания продольных и сдвиговых волн в биологических тканях [5,9-11**]**.

– Диапазон изменения скоростей продольных волн в мягких биологических тканях – 1490-1600 м/с или 7.4 %.

– В отдельных тканях – 25-30 м/с или 1,6%.

– Диапазон изменений коэффициентов затухания продольных волн в отдельных тканях 0.05-1 дБ/м в диапазоне частот 3-10 МГц.

– Диапазон изменения скоростей сдвиговых волн в мягких тканях составляет 1-30 м/с (для различных участков кожи человека скорость достигает 100-120 м/с).

– Для отдельных тканей – 5-22 м/с или более 400%.

– Диапазон изменений коэффициентов затухания сдвиговых волн на границах тканей достигает 2000-50000 $м^{-1}$.

Результаты и их обсуждение. *А) термографические данные, показывающие распределение температур в физических моделях мягких биологических тканей.* Для ультразвукового контрастирования большой практический интерес представляют случаи ультразвукового воздействия на ткани, одинаковые по акустическим характеристикам, но различающиеся по механическим свойствам. Это случаи, когда при ультразвуковых диагностических исследованиях интересующие врача ткани при прохождении продольной волны выглядят как гомогенные, не смотря на наличие в тканях неоднородностей. Так как скорости продольных волн в биологических тканях определяются молекулярным составом тканей, то неоднородности в тканях начинают наблюдаться методами УЗИ диагностики только тогда, когда молекулярный состав неоднородностей начинает значительно отличаться от молекулярного состава основной ткани. Как правило, такие отличия могут наблюдаться на поздних стадиях развития патологических процессов. Однако, сдвиговые характеристики таких неоднородностей (модуль сдвига и, соответственно, скорости сдвиговых волн) начинают изменяться, например, на начальных стадиях развития опухолей.

При воздействии ультразвуком на гетерогенные ткани *термографические методы* позволяют наблюдать новый эффект – разогрев неоднородностей, различающихся по механическим свойствам. На рис. 1 показан разогрев неоднородности, отличающейся по скорости сдвиговых волн на 5 м/с. Величина нагрева достигает $3^{o}C$. При этом прослеживалась следующая динамика разогрева: первоначальный разогрев границ неоднородности; последующий разогрев всей неоднородности. Скорости продольных волн в основной модели и в неоднородности равны.

Таким образом, при нагреве неоднородности и изменении её акустического импеданса за счет температурного коэффициента скорости ультразвука, становится возможным регистрация неоднородности методами ультразвуковой диагностики, вследствие появления границы для отражённого сигнала. В зависимости от соотношений скоростей сдвиговых волн в неоднородностях V_{S1} и в тканях V_{S2} меняется скорость нагрева границ. Чем больше величина этого соотношения, тем больше скорость нагрева. Эта зависимость имеет нелинейный характер (рис. 2). Зная типы тканей, можно выбирать при диагностическом исследовании место установки диагностического датчика с наименьшим риском нагрева ткани или неоднородности в ткани за счёт ультразвука.

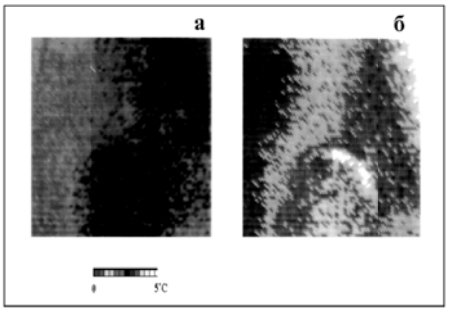


Рис. 1. Пространственная структура тепловыделения в гомогенной модели из агарового геля с включением в центральную область неоднородности из агарозы, отличающейся по модулю сдвига и, соответственно, по скорости сдвиговых волн (V_{S1}=17 м/с, V_{S2}=22 м/с, где индекс 1 – относится к материалу модели, 2 – к материалу включения) при воздействии ультразвуком. Частота ультразвука – *0.88 МГц*. Средняя по пространству и времени интенсивность – 1.0 Вт/$см^2$, а – исходное распределение температур, б – через 30 с после включения ультразвука. (ИК система *"AGA-780"*)

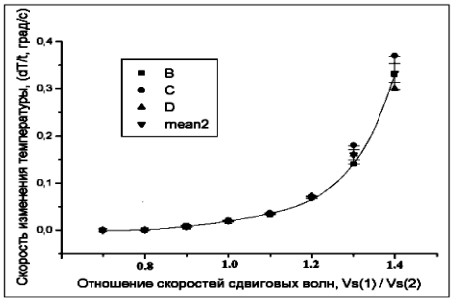


Рис. 2. Зависимость скорости изменения температуры в материале неоднородностей от соотношения скоростей сдвиговых волн в неоднородностях и материалах фантома, где индекс 1 – относится к материалам неоднородностей, 2 – к материалам фантома

Так как при падении ультразвуковой волны на границу раздела сред работают законы геометрической акустики, то максимальные нагревы буду наблюдаться не по оси падения луча, а при критических углах падения, когда трансформация продольной волны в сдвиговую максимальна. Иллюстрация этого процесса приведена на термограмме (рис. 3).

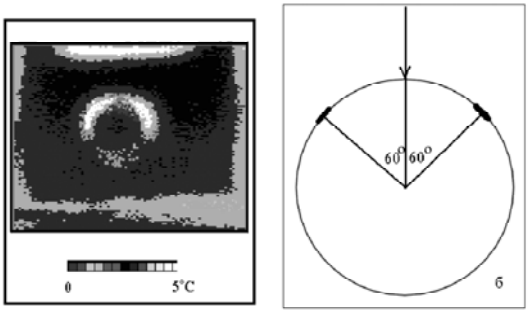


Рис. 3. Пространственная структура тепловыделения в гетерогенной гелевой модели с включением в центральную область цилиндра диаметром 30 мм, расположенного на расстоянии 3.5 см от излучателя при воздействии ультразвуком, интенсивностью 1.0 Вт/см^2, *t*=15 с. Частота – 2.64 МГц. (ИК система *"AGA-780"*)

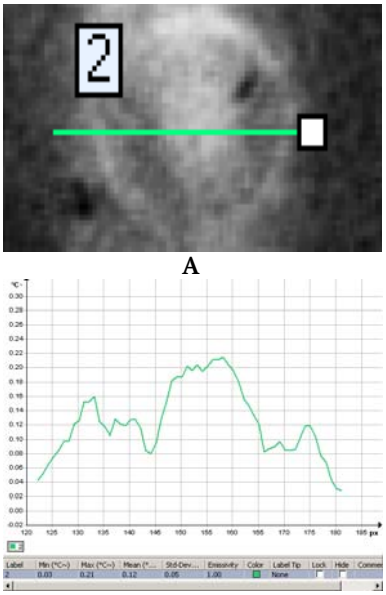


Рис. 4. Ультразвуковой нагрев границ неоднородности в физической модели биологической ткани в случае равенства акустических импедансов и различиях в модулях сдвига. А – ИК термограмма, Б – профиль температур в сечении [2] (ИК камера "*CEDIP Titanium*")

При перемещении излучателя ультразвуком можно нагреть практически полностью все границы неоднородности в тканях, изменяя, таким образом, импеданс всех границ неоднородностей или всех неоднородностей в тканях (рис. 4).

В) экспериментальные данные по ультразвуковому контрастированию неоднородностей в физических моделях и биологических тканях, полученные с использованием аппаратов ультразвуковой диагностики. Расчетным путем был определён диапазон критических углов трансформации продольных волн в сдвиговые волны практически для всех видов мягких тканей, который составил 20-90 градусов.

При различии акустических импедансов неоднородностей в тканях и самих тканей возможны случаи, когда при слишком близких значениях величин импедансов граница видна крайне слабо или совсем не видна. При диагностических исследованиях возникает в таких случаях необходимость усилить величину отражённого сигнала, за счёт которого формируется изображение, увеличивая контрастность изображения. Именно нагрев границ приводит к увеличению разницы в импедансах ткани и неоднородности в ткани. Чем больше эта разница, тем больше величина отражённого сигнала и тем ярче проявляется при визуализации граница. Нагрев границ всех неоднородностей в тканях может значительно улучшить детализацию форм, размеров неоднородностей при диагностических исследованиях, что существенно может увеличить информативность такого исследования.

После фиксации установленного на коже диагностического датчика делали контрольный снимок. Затем проводили перемещаемым акустическим излучателем нагрев границ неоднородностей в исследуемом органе, делали снимок изображения, получали дифференциальное изображение нагретых границ, вычитая из полученного изображения контрольное изображение. Увеличивали яркость дифференциального изображения и добавляли полученное изображение к контрольному изображению, получая контрастное изображение с деталями, не видимыми при ультразвуковом сканировании в различных режимах (например, при *В-сканировании*).

На рис. 5 и 6 приведены эхотомограммы, полученные на физических моделях тканей, с включением 2 типов неоднородностей, отличающихся модулями сдвига при равенстве импедансов основной модели и неоднородности. При этом видно различие в областях нагрева неоднородности. На дифференциальных изображениях видно, что в случае, когда модуль

сдвига неоднородности меньше модуля сдвига среды, наблюдается нагрев среды (рис. 5 (3)). Когда модуль сдвига неоднородности больше модуля сдвига среды, то наблюдается нагрев границ неоднородности (рис. 6 (3)).

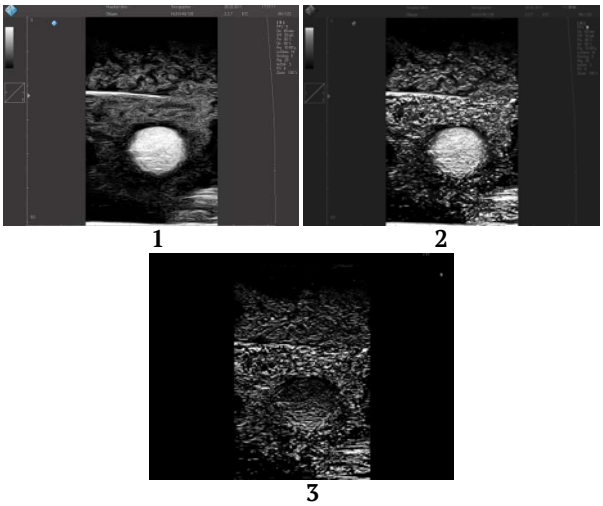


Рис. 5. Эхотомограммы неоднородностей в физической модели биологической ткани: 1 –исходная картина, 2 – изображение после контрастирования, 3 – дифференциальное изображение. Модуль сдвига среды больше модуля сдвига неоднородности

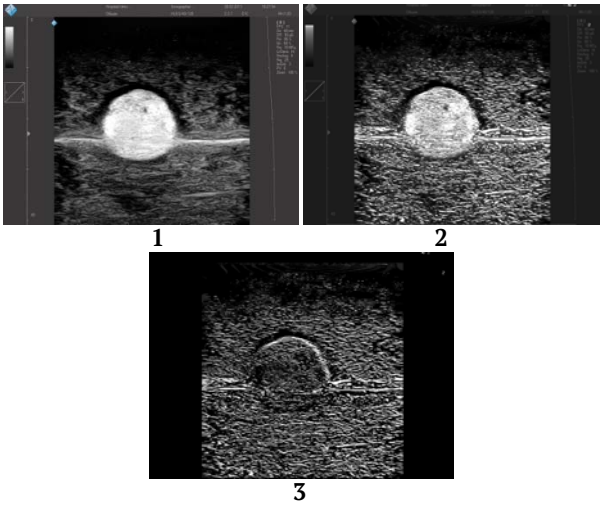


Рис. 6. Эхотомограммы неоднородностей в физической модели биологической ткани: 1 – исходная картина, 2 – изображение после контрастирования, 3 – дифференциальное изображение. Модуль сдвига среды меньше модуля сдвига неоднородности

Таким образом, мы получили не только более контрастное изображение, по сравнению с исходным изображением, но и дополнительную информацию о распределении локальных зон нагрева во всём объёме физической модели тканей. А при наличии вариабельности модуля сдвига в самой неоднородности показана более тонкая структура такой неоднородности. На контрастном изображении видны намного более чёткие границы всех неоднородностей.

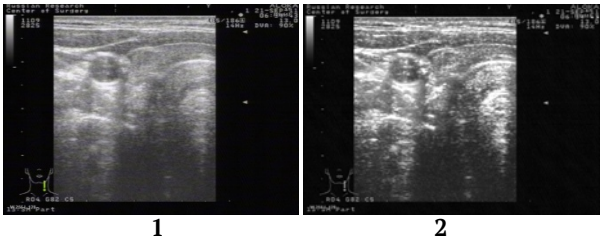


Рис. 7. Эхотомограммы щитовидной железы. 1 – исходная картина, 2 – изображение после контрастирования. *В-сканирование*

Рис. 8. Эхотомограммы печени (*гемангиома*). 1 – исходная картина, 2 – изображение после контрастирования

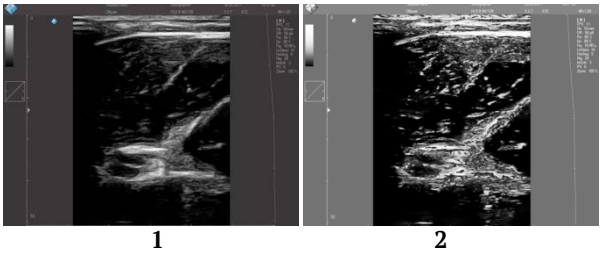


Рис. 9. Эхотомограмма предплечья руки. 1 – исходное изображение, 2 – изображение после контрастирования. Регистрация проведена аппаратом ультразвуковым сканером “*128 INT=1Z/INT-2Z/EXT-1Z* “ с программой “*ЭХО Wave II*”. Плоскостной датчик с частотой 9 МГц.

На эхотомограммах приведёны примеры контрастирования – щитовидной железы (рис. 7), печени (рис. 8), предплечья руки (рис. 9). Видно, что качество изображения улучшилось. Более выражена чёткость, контрастность контуров и деталей. Выявились дополнительные структуры, которые при обычном «*В-режиме*» не дифференцировались. При изучении печени контрастное изображение имело более яркие, четкие контуры, четче определялось дистальное усиление ультразвукового сигнала, боковые тени за образованием. Гиперэхогенные структуры легче визуализирова-

лись и распознавались на фоне общего затемнения изображения окружающих тканей при контрастировании. Гипоэхогенные зоны выявлялись более четко, визуализировались даже мелкие метастазы в ткани печени.

Всё вышесказанное легло в основу патента на способ контрастирования в ультразвуковой диагностике без применения контрастирующих препаратов, вводимых внутривенно [4].

Заключение. Таким образом, в работе показана возможность ультразвукового контрастирования границ неоднородностей в физических моделях биологических тканей и в биологических тканях для ультразвуковой диагностики. Такая детализация изображений в ультразвуковой диагностике не выявляется стандартными способами при использовании аппаратов ультразвуковой диагностики среднего, экспертного и прима классов. Перемещение дополнительного к диагностическому датчику излучателя позволяет нагреть практически все границы неоднородностей в тканях. Это происходит за счет поглощения сдвиговых волн при трансформации продольных волн в сдвиговые волны на критических углах падения продольной волны. Показана возможность получения для анализа еще одного параметра, не использованного ранее в ультразвуковой диагностике: картины нагрева границ неоднородностей и соотношений яркостей окружающей ткани и неоднородности при различных соотношениях их волновых свойств и модулей сдвига. Энергия ультразвукового воздействия при использовании метода углового контрастирования и вызываемый ею нагрев границ неоднородностей не превышает $1^{o}C$ и находятся в физиологически допустимых границах. В отличие от методов контрастирования с помощью стабилизированных газовых микропузырьков, распределяемых по сосудам и микрокапиллярам при внутривенном их введении, метод ультразвукового контрастирования позволяет контрастировать, в первую очередь, границы практически всех неоднородностей в исследуемых биологических тканях. Диагностические изображения, полученные на аппарате среднего класса, при применении метода ультразвукового контрастирования превышают по качеству и информативности изображения, полученные с помощью аппаратов ультразвуковой диагностики экспертного класса. Таким образом, метод ультразвукового контрастирования позволяет получить дополнительную информацию и может быть использован наряду с другими методами в дифференциальной диагностике. На первом этапе работ обработка изображений проведена стандартными редакторами изображений.

THE CONTRAST IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS WITHOUT THE USE OF CONTRASTING DRUGS

T.N. PASHOVKIN[*], E.P. KHIZHNYAK[**]

[*] *Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences-a separate subdivision of the Federal state budgetary institution of science "Federal Research Center" Pushchinsky Scientific Center of Biological Research of the Russian Academy of Sciences", 3, Moscow region, Pushchino, 42290, Russia*
[**] *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, 3 Institutskaya Str., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia*

Abstract. The paper discusses the experimental data, obtained using method of *high resolution IR thermography* and of *the middle and expert class ultrasonic devices*, illustrating the contrast enhancement of the images and identification of structures, tissues, tissue boundaries and inhomogeneities in tissues that do not show equipment of expert class. To obtain much more contrast images in comparison with the currently used *methods of ultrasound diagnostics*, we used heating of tissue boundaries and inhomogeneities in tissues by ultrasound generated by an additional transducer. This heating occurs at critical angles of ultrasonic incidence of waves at the tissue boundaries, due to the transformation of longitudinal waves at these boundaries into shear waves, and the absorption of these waves in the boundary layers of tissues and inhomogeneities in tissues. This heating leads to a change in the acoustic impedance of the boundary layers. As a result, the boundaries for the reflected signal appear, or the amplitude of the reflected signal increases from poorly visualized boundaries, which leads to an increase in contrast between different tissues, or between the main tissue of organs and inhomogeneities in these organs. Since the absorption coefficient of shear waves exceeds the absorption coefficient of longitudinal waves by orders of magnitude, under controlled conditions such heating does not exceed physiologically acceptable levels, even in a short time allows to obtain con-

trast images in ultrasound diagnostics by increasing the contrast of almost all the boundaries of inhomogeneities in the tissues under study.

Key words: ultrasound, contrast enhancement, borders, tissues, borders of discontinuity, transformation of waves, longitudinal waves, shear waves, absorption, heat, without contrast agents.

Литература

1. Применение ультразвука в медицине // Под ред. К.Хилла, М.: “Мир”, 1989. 568 с.

2. Барышникова Л.Ф. Преобразование акустических волн на границе раздела биологических сред // Акустический журнал. 1986. Т. 32, №2. С. 241–244.

3. Борсуков А.В., Безалтынных А.А., Мамошин А.В. Сравнительные возможности трансабдоминального и лапароскопического ультразвука при заболевании печени, желчных протоков, желчного пузыря, поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, №1. С. 86–90.

4. Пашовкин Т.Н., Хижняк Е.П., Шибанов Е.А., Тыньо Я.Я. Способ углового ультразвукового контрастирования границ неоднородностей и неоднородностей в биологических тканях при ультразвуковой диагностике. Патент № 2648880 (RU), 2018.

5. Пашовкин Т.Н., Сарвазян А.П. Механические характеристики мягких биологических тканей. В кн. “Методы вибрационной диагностики реологических характеристик мягких материалов и биологических тканей”. Горький, 1989. С. 105–115.

6. Сарвазян А.П., Харакоз Д.П. Дифференциальный интерферометр малого объема для измерения скорости и поглощения ультразвука // Приборы и техника эксперимента. 1981. №3. С. 203–206.

7. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Филимонов В.Д. Контрастные препараты для ультразвукового исследования. // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 6. С. 137–142.

References

1. Primenenie ul'trazvuka v medicine [Application of ultrasound in medicine]. Pod red. K.Hilla. Moscow: “Mir”; 1989. Russian.

2. Baryshnikova LF. Preobrazovanie akusticheskih voln na granice razdela biologicheskih sred [Transformation of acoustic waves at the interface of biological media]. Akusticheskij zhurnal. 1986;32(2):241-4. Russian.

3. Borsukov AV, Bezaltynnyh AA, Mamoshin AV. Sravnitel'nye vozmozhnosti transabdominal'nogo i laparoskopicheskogo ul'trazvuka pri zabolevanii pecheni, zhelchnyh protokov, zhelchnogo puzyrya, podzheludochnoj zhelezy [Comparative possibilities of transabdominal and laparoscopic ultrasound in liver disease, bile ducts, gallbladder, pancreas]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2013;20(1):86-90. Russian.

4. Pashovkin TN, Hizhnyak EP, SHibanov EA, Tyn'o YAYA, inventors. Sposob uglovogo ul'trazvukovogo kontrastirovaniya granic neodnorodnostej i neodnorodnostej v biologicheskih tkanyah pri ul'trazvukovoj diagnostike [Method of angular ultrasonic contrasting of the boundaries of inhomogeneities and inhomogeneities in biological tissues during ultrasonic diagnostics]. Russian Federation paatent RU 2648880; 2018. Russian.

5. Pashovkin TN, Sarvazyan AP. Mekhanicheskie harakteristiki myagkih biologicheskih tkanej. V kn. “Metody vibracionnoj diagnostiki reologicheskih harakteristik myagkih materialov i biologicheskih tkanej” [Mechanical characteristics of soft biological tissues. In the book. "Methods of vibration diagnostics of rheological characteristics of soft materials and biological tissues”]. Gor'kij; 1989. Russian.

6. Sarvazyan AP, Harakoz DP. Differencial'nyj interferometr malogo ob"ema dlya izmereniya skorosti i pogloshcheniya ul'trazvuka [The differential interferometer small volume to measure the velocity and absorption of ultrasound]. Pribory i tekhnika ehksperimenta. 1981;3:203-6. Russian.

7. Fomina SV, Zavadovskaya VD, YUsubov MS, Drygunova LA, Filimonov VD. Kontrastnye preparaty dlya ul'trazvukovogo issledovaniya [Contrast agents for ultrasound]. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2011;6:137-42. Russian.

8. Matthew Bruce, Mike Averkiou, Jeff Powers. Ultrasound contrast in general imaging research // 2007 Koninklijke Philips Electronics N.V. Printed in The Netherlands. 4522 962 11481/795 * MAY 2007

9. Chivers R.S., Parry R.T. Ultrasonic velocity and attenuation in mammalian tissues // J. Acoust. Soc. Am., 1978. Vol. 63. P. 940–953.

10. Chivers R.S. Tissue characterization // Ultrasound in Med. & Biol. 1981. Vol. 7, №1. P. 15–20.

11. Frizzell L.A., Carstensen E.L., Dyro J.E. Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies // JASA. 1976. Vol. 60. P. 1409–1411.

12. Gramiak R., Shah P.M. Echocardiography of the aortic root // Invest Radiol. 1968. Vol. 3. P. 356–366.

13. Hughes M.S., Lanza G.M., Marsh J.N., Wickline S.A. Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy: a brief review // MEDICAMUNDI 47/1, 2003. P. 66–73.

14. Lamuraglia M., Bridal S.L., Santin M., Izzi G., Rixe O., Paradiso A., Lucidarme O. Clinical relevance of contrast-enhanced ultrasound in monitoring antiangiogenic therapy of cancer: current status and perspectives // Crit Rev Oncol Mematol. 2010. Vol. 73, №3. P. 202–212.

15. Rolf Lohrmann, Brent Lee Golec. Stabilized microparticles and their use as ultrasound contrast agents. Patent USA, 6,193,953 B1, Feb.27, 2001.

16. Steven C. Quay. Gaseous ultrasound contrast media and method for selecting gases for use as ultrasound contrast media. U.S.Pat. №6,620,404 B1, Sep. 16, 2003.

17. Evan Unger. Thermal preactivation of gaseous precursor filled compostions. U.S.Pat. №6,548,047 B1, Apr. 15, 2003.

18. Zhao M., Xu R., Ouyang Q., Chen L., Dong B., Muihua Y. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the diferentiation of malignant and benign breast lesions // Eur J. Radiol. 2010. Vol. 73(2). P. 288–293.

8. Matthew Bruce, Mike Averkiou, Jeff Powers. Ultrasound contrast in general imaging research. 2007 Koninklijke Philips Electronics N.V. Printed in The Netherlands. 4522 962 11481/795 * MAY 2007

9. Chivers RS, Parry RT. Ultrasonic velocity and attenuation in mammalian tissues. J. Acoust. Soc. Am. 1978;63:940-53.

10. Chivers RS. Tissue characterization. Ultrasound in Med. & Biol. 1981;7(1):15-20.

11. Frizzell LA, Carstensen EL, Dyro JE. Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies. JASA. 1976;60:1409-11.

12. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. Invest Radiol. 1968;3:356-66.

13. Hughes MS, Lanza GM, Marsh JN, Wickline SA. Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy: a brief review. MEDICAMUNDI 47/1; 2003.

14. Lamuraglia M, Bridal SL, Santin M, Izzi G, Rixe O, Paradiso A, Lucidarme O. Clinical relevance of contrast-enhanced ultrasound in monitoring antiangiogenic therapy of cancer: current status and perspectives. Crit Rev Oncol Mematol. 2010;73(3):202-12.

15. Rolf Lohrmann, Brent Lee Golec. Stabilized microparticles and their use as ultrasound contrast agents. Patent USA, 6,193,953 B1, Feb.27; 2001.

16. Steven C. Quay. Gaseous ultrasound contrast media and method for selecting gases for use as ultrasound contrast media. U.S.Pat. №6,620,404 B1, Sep. 16; 2003.

17. Evan Unger. Thermal preactivation of gaseous precursor filled compostions. U.S.Pat. №6,548,047 B1, Apr. 15; 2003

18. Zhao M, Xu R, Ouyang Q, Chen L, Dong B, Muihua Y. Contrast-enhanced ultrasound is helpful in the diferentiation of malignant and benign breast lesions. Eur J. Radiol. 2010;73(2):288-93.

Библиографическая ссылка:
Пашовкин Т.Н., Хижняк Е.П. Контрастирование в ультразвуковой диагностке без применения контрастирующих препаратов // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 332–340. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16304

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

РЕЦЕНЗИЯ
на монографию В.А. Карпина «Введение в теоретическую биологию. Принципы биологической организации» (УДК 57.01), М., 2019

REVIEW
on the monograph V.A. Karpin "Introduction to theoretical biology. Principles of biological organization "(UDC 57.01), M., 2019

С удовольствием ознакомившись с представленной монографией, тотчас «вызвал» в активную память две пословицы: «Дорого яичко в пасхальный день» и «Рыбак рыбака видит издалека». Первая характеризует современную в мире ситуацию с сугубо теоретическими, философско-естественнонаучными, концептуальными исследованиями в области эволюции живой материи. Запад, дав в XX веке таких выдающихся ученых в названной научной области, как П. Тейяр де Шарден, Анри Бергсон, Эрвин Шредингер, Илья Пригожин, Дж. Уитроу, Д. Дойч, Роджер Пенроуз, К.Р. Поппер, Конрад Лоренц, Джулиант Хаксли, В. Эбелинг с коллегами (хотя бы они были из ГДР…), а до них из XIX века первоочередно Герберт Спенсер, его антагонист Сэмюэль Батлер, Клод Бернар, не говоря уже о Ламарке и Дарвине, этот самый высокоинтеллектуальный Запад в нынешнюю эпоху глобализации – на пике биосферно-ноосферного перехода в эволюции – полностью перешел под знамена утилитарного прагматизма (слова можно переставить местами) под девизом выхолощенного неопозитивизма: «От сугубой науки к технологиям!»

О современной же российской (русской) теоретической биологии, имеющей потенциал фундаментальных исследований В.И. Вернадского, Э.С. Бауэра (австрийца, но в самые активные свои 20–30-е гг. жившего и работавшего в СССР, Н.И. Кобозева, В.П. Казначеева, опять же не говоря о классиках XIX века, и говорить не хочется: ситуация архипонятна и без слов… Так что «на ура» следует приветствовать исследования по теоретической биологии – это уже в отношении рецензируемой книги.

…Что касается второй пословицы, то это уже личностный аспект: рукопись рецензируемой книги, полагаем мы, «попала по адресу», поскольку автор рецензии только что издал 15-й том своей многотомной монографии «Живая материя и феноменология ноосферы»*. Вкупе с ранее изданными им трехтомником «Биофизика полей и излучений и биоинформатика», пятитомной «Электродинамикой и информатикой живых систем», двенадцатитомной «Экспериментальной электромагнитобиологией» они образуют корпус нашей концепции (теория + моделирующий эксперимент) эволюции живой материи с пролонгированием на <ныне> развертывающуюся ноосферу, то есть иное биогеохимическое состояние биоорганического мира (по определению В.И. Вернадского). Названные выше работы выполнены в русле исследований, проводимых созданными нами научными школами «Биофизика полей и излучений и биоинформатика» и «Живая материя и феноменология ноосферы». Заметим, что при выполнении названных исследований мы постоянно получали одобрения наших коллег: акад. В.П. Казначеева (Новосибирск), акад., вице-президента РАСХН Л.К. Эрнста (Москва), проф. А.Г. Зусмановского (Ульяновск), проф. В.Н. Веселовского (Арзамас – 16), проф. И.Г. Герасимова (Донецк), проф. В.В. Шульговского (Москва), акад. РАМН К.В. Судакова (Москва), акад. В.Г. Зилова (Москва), акад. Н.А. Фудина (Москва) и многих других известных ученых в области биологии и биомедицины.

…Сказанное не есть «комплимент» в собственный адрес, но суть объективное указание на компетентность автора рецензии на созвучную его научным интересам работу В.А. Карпина.

Рецензируемая книга <ее рукопись> в своем названии имеет довлеющий термин «теоретическая биология». Также был поименован и основной труд Эрвина Симоновича Бауэра (изд-во ВИЭМ, М., 1935), в котором он развил принцип устойчивого неравновесия (или, что то же самое, неравновесной устойчивости), как физико-химической основы жизни, впервые предложенного Гербертом Спенсером. То есть данное

* Издается с 2007-го года в разных издательствах: УРСС (Москва), «Московский Парнас», «Триада» (Тверь), Издательство Тульского госуниверситета. В электронной форме см. на различных сайтах по поисковику; в частности, на сайте Академии тринитаризма (www.trinitas.ru).

название научной дисциплины давно устоялось, хотя бы с позиций логики оно и является не имманентным в полной мере содержанию этой дисциплины. Более непротиворечивым логически является именование «эволюция живой материи». Как, для сравнения, названия всех наук о земной коре подразумевают «остовом» планетарную эволюцию и вообще космоэволюцию… Ну-у, это к слову. Раз устоялось, так и устоялось.

Автор книги декларирует свою цель как «создание общей теории жизни», что есть по определению фундаментальное содержание науки биологии. Хотя <любая> объективная философия и не ставит акцента на рационализме разрабатываемой теории (то же К.Р. Поппер, доверие к методологии которого сейчас находится в пике), но как метод, точнее корреляция метода и истины (см. у Х.–Г. Гадамера), определяемый как рациональный, как правило, не вызывает возражения. Особенно в *феноменологической* научной отрасли, к каковой, вне всякого сомнения, относится эволюция живой материи. Феномен – это то, что не повторяется…

Таким образом, согласимся с автором в поставленной им цели обоснования рационального метода в приложении к теоретической биологии. Из такой постановки цели и подразумеваемых задач на пути к достижении ее автор вполне логически непротиворечиво раскрывает <внутреннее> содержание используемого метода, а именно: а) системность во всех построениях излагаемой концепции (теории); б) универсализация этих построений, то есть «обратная сторона» заявленной рационализации; в) создание принципов организации живого мира в контексте его эволюции; г) варьирование диалектическими принципами «от частного к общему» и наоборот, учитывая соотнесение общих принципов эволюции Мироздания с характерными только для биоэволюции. Заметим, что в своих исследованиях (см. выше) подобную «масштабированность» («скейлинг параметров» – адекватный термин у западных исследователей…), или «ранговое отображение» мы соотносим предложенными принципами ПЭК и ПЭЭ, то есть принципы «эволюционной консервативности» и «эволюционной экономии». Это – к слову, но и по сути дела.

Одобрительно отозвавшись <с конкретными оговорками> о методологической обоснованности цели и задач работы, кратко определим ее место в ряду изветных эволюционно-биологических концепций… или теорий, чтобы было созвучно названию книги. Не будем заглядывать глубоко во времени, то есть предоставим «классиков классикам»: Ламарк и особенно Дарвин, их первые апологеты (Герберт Спенсер) и противники (Сэмюэль Батлер) и многие другие. В 20–30-е гг. века прошлого с небольшим расхождением во времени появляются теории уже в рамках знания, приближенного к нынешнему: упомянутая уже «Теоретическая биология» Э.С. Бауэра и «Творческая эволюция» Анри Бергсона. А за ними и вплоть до начала века нынешнего свою лепту вносят ученые с очень «громкими именами» (см. их основное перечисление выше).

Как нам представляется, книга В.А. Карпина при ее издании не пройдет незамеченной в научном мире… все же таковой и в России еще сохранился, правда, суженный донельзя, особенно в части теоретических наук.

Книга построена по классической трехчастной схеме, что логично, диалектично и вообще есть проверенный методологией вариант. Не будем скрупулезно анализировать по частям и, тем более, по главам, чтобы не упустить суть содержания. Если в первой части, согласно устоявшейся традиции, дается своего рода обзор по теме книги – от научной картины мира до философской специфики биологической науки, – то две другие части посвящены обоснованию выдвинутых автором принципов организации Мироздания (у автора иная терминология). Если вторая часть суть обоснование – философское и естественнонаучное – универсальных принципов организации материи, то третью часть, очевидно следует воспринимать как квинтэссенцию всего содержания книги, ее цели и задач: формулирование и обоснование принципов биологической организации. Еще раз повторимся: схема изложения классическая: обзор и постановка задач → анализ эволюции Мироздания (материи у автора) в целом → анализ биоэволюции, в окончании которого в главе «Понятие жизни» методологический «возврат» к началу книги.

…Мы потому так пристально «пригляделись» к построению материала с позиций методологии «творческого откровения», что именно выверенность построения обеспечивает во многом: а) объективность и соподчиненность изложения; б) надежда на успех восприятия материала читателем (*Sic*!). У автора все это получилось – дело за читателем.

Выше мы оперируем словом «анализ» в приложении к работе автора над книгой. Это не совсем адекватно, ибо, поскольку формируются и обосновываются общие и частные принципы, то это уже *синтез в науку*. Это похвально в работе, претендующей на фундаментальность.

Еще раз повторимся: поскольку научные интересы автора книги и автора рецензии достаточно близки, то воздержимся от подробного (поглавного) рассмотрения материала, а просто согласимся со многими положениями, выдвинутыми и обоснованными в работе. – Иначе объем рецензии рискует приблизиться к объему книги… Шутка, но с подтекстом.

…Вроде как принято в рецензии отмечать всякого рода недостатки, недоработки, ошибочные утверждения и пр. Воздержимся здесь от «схемы»: неприличное это занятие «критиковать» суммирующую тео-

рию; тем более – теорию коллеги по сугубому научному интересу. Но вот некоторые моменты желательно было бы пояснить. Впрочем, в благожелательном для автора «сослагательном наклонении».

Никто не станет отрицать (или порицать?) принцип причинности в качестве одного из базовых в числе основы основ организации Мироздания (материи и ее эволюции). Неудивительно, что автор во второй части книги рассматривает его в числе четырех универсальных принципов. Для биоэволюции уже из собственно теории Дарвина, а именно в части естественного отбора, как отмечает К.Р. Поппер в своем «Объективном знании. Эволюционный подход» в принципе возможно сведение телеологии к причинности, «объяснив в чисто физических терминах существование в мире определенного плана и цели». А раз так, то зримая причинность (в интересующей нас биоэволюции), наоборот, может быть расширена до телеологии. У нее, например, «в физических терминах» телеология суть Фундаментальный код Вселенной (ФКВ). Именно расширение причинности до телеологии и придание последней «физического статуса» позволяют апологизировать сам факт, сущность и назначение биоэволюции, а также эксплицировать (уточнить и выявить) собственно эволюционную фактологию.

Упомянутый выше наш научный коллега А.Г. Зусмановский в своей книге «Эволюция с точки зрения физиолога», дав общее определение эволюционным теориям в утверждении «прав и Дарвин И Ламарк», обращает внимание на мнение Шредингера, что ламаркизм и дарвинизм одинаково приоритет отдают доминанте функции по отношению к использующей ее структуре. Это мы к тому вспомнили, что при чтении книги В.А. Карпина в тех ее разделах, где речь идет о принципе приспособления, в некоторой степени улавливается «лакаркистский уклон»... но ведь «прав и Дарвин и Ламарк!» (А еще более прав дед Чарльза Дарвина, автор естественнонаучной поэмы «Храм природы, или происхождение общества», в которой он и обосновал эволюционный закон борьбы за существование... так что внуку его оставалось попутешествовать на корабле «Бигль», посетить Галапагоссы и написать свои книги).

И еще, чтобы не «растекаться мыслью по древу» (хотя бы оно и было «древом жизни» П. Тейяра де Шардена...), отметим один, существенный для нашей области интереса, момент в рецензируемой книге (Ч. III, § 2): о внешней действующей причине в части биотропного воздействия полей, в первую и главную очередь – электромагнитного, на вещество живой материи. Автор совершенно справедливо и актуально ставит вопрос о таком воздействии. Конечно, утверждать, что именно начиная с работ Эйнштейна вопрос об указанном взаимодействии (вообще в материи, для нашего случая – в живой материи) становится актуальным?.. Я хорошо понимаю ученых Запада, где не упомянуть имя этого выдающегося организатора физической науки Новейшего времени все одно, что у нас в советское время хотя бы в предисловии не обозначить Маркса с Энгельсом и «лично» текущего на должности генсека, но все же приоритет исследований по взаимодействию физических полей, в особенности электромагнитных, за нашими великими и выдающимися умами, начиная с первых русских энциклопедистов М.В. Ломоносова и А.Т. Болотова (он в XVIII веке даже издал 200-страничный трактат по взаимодействию «електрических полей» с организмом человека и предложил практические конструкции «електрических махин» для физиотерапии, говоря современным языком...) и выдающегося русского физика (XIX – начало XX вв.) Н.А. Умова (работа «Физико-механическая модель живой материи» и др.) до исследований ученых XX и нынешнего века: В.И. Вернадский, В.П. Казначеев, А.Л. Чижевский, Н.И. Кобозов и многие другие. Но – это опять же к слову.

В заключении к нашему краткому отзыву резюмируем: работа В.А. Карпина актуальна в философском, естественнонаучном, фактологическом и методологическом плане, вносит ощутимый вклад в теоретическую биологию (теорию эволюции живой материи), непременно найдет своих читателей и потому рекомендуется к изданию.

Яшин Алексей Афанасьевич, Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, доктор технических наук, профессор (по кафедре и по специальности), лауреат премии им. Н.И. Пирогова

28 сентября 2018 г.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2018 – Т. 25, № 4 – С. 344–347
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2018 – V. 25, № 4 – P. 344–347

УДК: 61; 01

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖУРНАЛОВ «ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ», «ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ» и «ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК» ЗА 5 ЛЕТ (2013-2017 г.)

Е.В. ДРОНОВА, С.Ю. СВЕТЛОВА

Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, 128, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В статье проведен анализ показателей оценки деятельности журналов «Вестник новых медицинских технологий» и «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» за 5 лет. Проведен анализ показателей журнала «Вестник новых медицинских технологий» в сравнении с аналогичными показателями журнала «Вестник российской академии наук». Несмотря на значительный разрыв в показателе *SCIENCE INDEX* – 0,468, и 15,644, большинство показателей журнала «Вестник новых медицинских технологий» превышают показатели журнала «Вестник российской академии наук», занимающего 1 место в рейтинге.

Ключевые слова: библиометрическая активность, импакт-фактор РИНЦ, коэффициент самоцитирования, индекс Хирша.

Импакт-фактор отражает среднее число цитирования одной статьи. Чем больше востребованность журнальных статей (т.е. чем выше импакт-фактор), тем значимей журнал. Однако, эта оценка зависит также и от коэффициента самоцитирования, зависящего от ссылок авторов на статьи в этом же журнале [1-7,9].

Таким образом анализ библиометрических показателей оценки журналов проводился по 4 показателям:

– Двухлетний импакт-фактор РИНЦ;

– Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников;

– Общее число цитирований журнала в текущем году;

– 2-х летний коэффициент самоцитирования в %.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ включает ссылки на журнальные публикации, монографии и сборники. Для журнала *«Вестник новых медицинских технологий»* (ВНМТ) отмечен рост показателей за 5 лет (рис. 1). Для журнала *«Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание»* (ВНМТэл) отмечен рост показателей за 5 лет (рис. 2).

За 5 лет двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников журналов ВНМТ и ВНМТэл представлены в рис. 3 и 4.

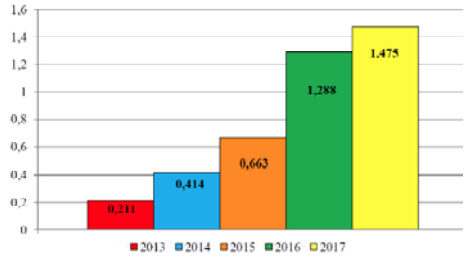


Рис. 1. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ ВНМТ

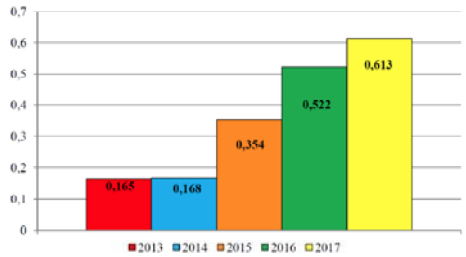


Рис. 2. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ ВНМТэл

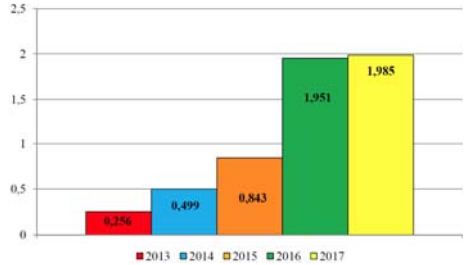


Рис. 3. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников журнала ВНМТ

Общее число цитирований журналов в текущем году за 5 лет представлены в рис. 5 и 6.

Двухлетний коэффициент самоцитирования журналов ВНМТ и ВНМТэл показан в рис. 7 и 8.

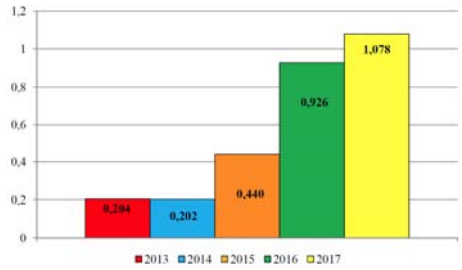


Рис. 4. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников журнала ВНМТэл

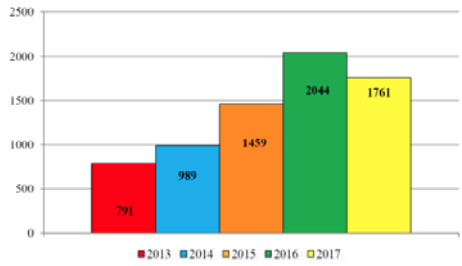


Рис. 5. Общее число цитирований журнала ВНМТ в текущем году

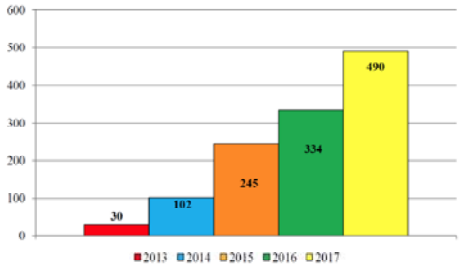


Рис. 6. Общее число цитирований журнала ВНМТэл в текущем году

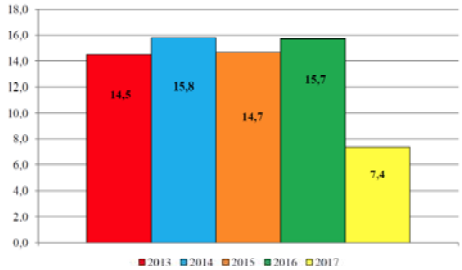


Рис. 7. Двухлетний коэффициент самоцитирования в % журнала ВНМТ

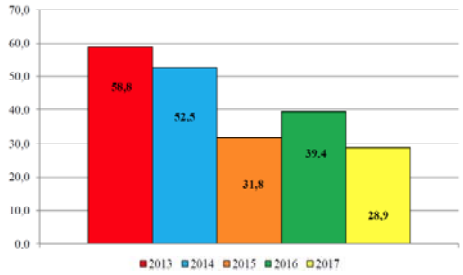


Рис. 8. Двухлетний коэффициент самоцитирования в % журнала ВНМТэл

В соответствии с полученными данными коэффициент самоцитируемости журналов имеет тенденцию к снижению в период с 2013 по 2017 год.

Проведен сравнительный анализ показателей ВНМТ, занимающего по 2017 г. 191 место (показатель – 0,468) и ВНМТэл – 340 место (показатель – 0,173) и в рейтинге *SCIENCE INDEX* из 515 журналов по тематике «Медицина и здравоохранение» и журнала *«Вестник российской академии медицинских наук»* (ВРАМН), занимающего в 2017 г. 1 место в рейтинге по этой же тематике (показатель в рейтинге 15,644). При такой значительной разнице показателей в рейтинге сравнение других показателей – не в пользу ВРАМН.

Двухлетний импакт-фактор ВРАМН – 1,382, у ВНМТ – 1,475. Двухлетний импакт-фактор у ВРАМН с учетом цитирования из всех источников – 1,572, в ВНМТ – 1,951. Однако двухлетний импакт-фактор по ядру РИНЦ у ВРАМН – 0,875, у ВНМТ – 0,083. Это свидетельствует о перекрестном цитировании в журналах выпускаемых в Москве. Таким образом журналы, даже прогрессирующие в своем развитии, обречены на длительное ограничение по вхождению в ядро РИЦН.

К тому же двухлетний импакт-фактор, рассчитываемый по таким журналам, как ВНМТ, регистрируется с 2008 г. ежегодно, а у ВРАМН – только с 2014 г., что вызывает определенные вопросы.

Пятилетний импакт-фактор почему-то для ВРАМН начал считаться с 2017 г. И составил 1,458. Ранее данный показатель для ВРАМН не подсчитывался. Для ВНМТ он составляет – 0,710 в 2017 г. Причина отсутствия подсчета за предыдущие 5 лет у ВРАМН – не понятна.

Общее число цитирования журнала в текущем 2017 году составило 1782 для ВРАМН и 1761 для ВНМТ.

Число авторов за 5 лет колебалось по ВРАМН – от 439 до 193, а по ВНМТ – от 475 до 221, а число новых авторов по ВРАМН – от 291 до 118, по ВНМТ – от 213 до 95. Среднее число авторов в статье по ВРАМН от 4,7 до 5,3 со средним индексом Хирша [2,10] от 8,6 до 10,2 и средним возрастом от 52,0 до 46,8. А по ВНМТ среднее число авторов – от 3,1 до 3,4, с индексом Хирша от 4,0 до 9,6 и возрастом от 48,2 до 50,2.

Десятилетний индекс Хирша у авторов ВРАМН – от 34 до 27, у авторов ВНМТ – от 28 до 31. Число ссылок на самую цитируемую статью ВРАМН – от 33 до 7, в ВНМТ – от 75 до 46. Число просмотров статей за год по ВРАМН – от 13 364 до 38 640, по ВНМТ – от 28 659 до 42 925.

Число загрузок за год статей ВРАМН – от 33 до 3 105; ВНМТ – от 13 114 до 10 849 с вероятностью цитирования после прочтения из ВРАМН – от 5,1 до 0%, из ВНМТ – от 5,1 до 4,7%. Число полных текстов статей на *elibrary.ru* из ВРАМН – от 154 до 65, из ВНМТ – от 225 до 133.

В соответствии с проведенным анализом можно сделать вывод, что журнал *«Вестник новых медицинских технологий»* имеет ряд показателей не уступающих, а в некоторых пунктах и превышающих, данные журнала *«Вестник российской академии медицинских наук»*, что свидетельствует о высоком уровне ВНМТ и его популярности среди аспирантов, докторантов, профессоров и прочих научных работников.

«Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» стремится достичь равенства показателей с журналом *«Вестник новых медицинских технологий»*, в независимости от возраста электронного издания выпускаемого с 2007 г. В соответствии с приведенными цифрами его показатели значительно улучшаются в указанный период.

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

COMPARATIVE ANALYSIS OF JOURNALS «BULLETIN OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES», «BULLETIN OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES. THE ELECTRONIC EDITION» AND «HERALD OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE» FOR 5 YEARS (2013-2017)

E.V. DRONOVA, S.YU. SVETLOVA

Medical Institute, Tula state University, St. Boldin, 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The article analyzes the performance evaluation indicators of the journals "Bulletin of new medical technologies" and " Bulletin of new medical technologies. Electronic edition " for 5 years. The analysis of indicators of the journal " Bulletin of new medical technologies "in comparison with similar indicators of the journal"Bulletin of the Russian Academy of Sciences". Despite a significant gap in the SCIENCE INDEX - 0.468, and 15.644, most of the indicators of the journal "Bulletin of new medical technologies" exceed the indicators of the journal "Bulletin of the Russian Academy of Sciences", which occupies 1 place in the ranking.

Key words: innovation activity, the impact factor of Russian science citation index, the ratio of self-citations, h-index.

Данные РИНЦ представлены по состоянию на 16.10.2018

Литература

1. Арефьев П.Г., Еременко Г.О., Глухов В.А. Российский индекс научного цитирования – инструмент для анализа науки // Библиосфера. 2012. № 5. С. 66–71.

2. Болотов В.А., Квелидзе-Кузнецова Н.Н., Лаптев В.В., Морозова С.А. Индекс Хирша в Российском индексе научного цитирования // Вопросы обра-

References

1. Aref'ev PG, Eremenko GO, Glukhov VA. Rossiyskiy indeks nauchnogo tsitirovaniya – instrument dlya analiza nauki [Russian index of scientific citation – a tool for the analysis of science]. Bibliosfera. 2012;5:66-71. Russian.

2. Bolotov VA, Kvelidze-Kuznetsova NN, Laptev VV, Morozova SA. Indeks Khirsha v Rossiyskom indekse nauchnogo tsitirovaniya [The Hirsch Index in

зования. 2014. № 1. С. 241–262.

3. Григорьева Е.И. О количественно-качественной оценке работы ученого // История и современность. 2012. № 2. С. 183–188.

4. Григорьева Е.И., Зарипова З.Р., Кокарев К.П. Хороши ли журналы, в которых размещены ваши статьи? // Полис. Политические исследования. 2015. № 3. С. 147–159.

5. Григорьева Е.И., Кирсанов А.С., Ситдиков И.М. РИНЦ – индекс цитирования, и не только // Власть. 2014. № 3. С. 170–175.

6. Гуреев В.Н., Мазов Н.А., Каленов Н.Е. База данных RSCI: некоторые оценки наполнения и возможностей использования // Информация и инновации. 2017. №S1. С. 57–65.

7. Еременко Г.О., Кокарев К.П. eLIBRARY.ru и РИНЦ в информационной инфраструктуре российской науки: беседа с гендиректором НЭБ Геннадием Еременко // Полис. Политические исследования. 2014. № 1. С. 146–154.

8. Макеева Е.Ю., Максимжик О.А. Оценка влиятельности научных журналов в международных системах научных публикаций // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16, №2(3). С. 530–533.

9. Фоминых К.С. Российский индекс цитирования и его роль в повышении эффективности деятельности научных кадров // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2015. №1. С. 202–206.

10. Хадарцев А.А., Дронова Е.В., Хромушин В.А., Светлова С.Ю. Динамика библиографических показателей журнала «Вестник новых медицинских технологий» за 5 лет (2012-2016 г.) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 87–90.

the Russian Scientific Citation Index]. Voprosy obrazovaniya. 2014;1:241-62. Russian.

3. Grigor'eva EI. O kolichestvenno-kachestvennoy otsenke raboty uchenogo [On the quantitative and qualitative assessment of the work of the scientist]. Istoriya i sovremennost'. 2012;2:183-8. Russian.

4. Grigor'eva EI, Zaripova ZR, Kokarev KP. Khoroshi li zhurnaly, v kotorykh razmeshcheny vashi stat'i? [Are the magazines in which your articles are posted?]. Polis. Politicheskie issledovaniya. 2015;3:147-59. Russian.

5. Grigor'eva EI, Kirsanov AS, Sitdikov IM. RINTs – indeks tsitirovaniya, i ne tol'ko [The RINC is the citation index, and not only]. Vlast'. 2014;3:170-5. Russian.

6. Gureev VN, Mazov NA, Kalenov NE. Baza dannykh RSCI: nekotorye otsenki napolneniya i vozmozhnostey ispol'zovaniya [RSCI database: some assessment of the content and use possibilities]. Informatsiya i innovatsii. 2017;S1:57-65. Russain.

7. Eremenko GO, Kokarev KP. eLIBRARY.ru i RINTs v informatsionnoy infrastrukture rossiyskoy nauki: beseda s gendirektorom NEB Gennadiem Eremenko [eLIBRARY.ru and RINC in the Information Infrastructure of Russian Science: a Conversation with the Director General of the National Library of Belarus, Gennady Yeremenko]. Polis. Politicheskie issledovaniya. 2014;1:146-54. Russain.

8. Makeeva EYu, Maksimzhik OA. Otsenka vliyatel'nosti nauchnykh zhurnalov v mezhdunarodnykh sistemakh nauchnykh publikatsiy [Evaluation of the influence of scientific journals in international systems of scientific publications]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2014;16(№2(3):530-3. Russian.

9. Fominykh KS. Rossiyskiy indeks tsitirovaniya i ego rol' v povyshenii effektivnosti deyatel'nosti nauchnykh kadrov [Russian citation index and its role in enhancing the effectiveness of scientific personnel]. Vestnik Instituta ekonomiki Rossiyskoy akademii nauk. 2015;1:202-6. Russain.

10. Hadarcev AA, Dronova EV, Hromushin VA, Svetlova SYU. Dinamika bibliograficheskih pokazatelej zhurnala «Vestnik novyh medicinskih tekhnologij» za 5 let (2012-2016 g.) [Dynamics of bibliographic indicators of the journal "Bulletin of new medical technologies" for 5 years (2012-2016)]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2018;1:87-90. Russian.

Библиографическая ссылка:
Дронова Е.В., Светлова С.Ю. Динамика библиометрических показателей журналов «Вестник новых медицинских технологий» и «Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание» за 5 лет (2013-2017 г.) // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 345–347.

РОЖДЕСТВЕНСКИЙ МИХАИЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ

05.08.1955 – 22.11.2018

Учёная степень: Доктор медицинских наук
Ученое звание: Профессор
Родился 5 августа 1955 г. в г. Омске.
Образование – высшее. Омский государственный медицинский институт им. М.И. Калинина, лечебно-профилактический факультет в 1972-1978 гг. по специальности лечебное дело.
Дополнительное образование: интернатура по терапии 1978-1979 гг. Омский государст-венный медицинский институт. Клиническая ординатура «внутренние болезни» 1982-1984 гг. Омский государственный медицинский институт. Аспирантура «внутренние болезни» 1986-1989 гг. Омский государственный медицинский институт. Общее усовершенствование «Терапия» сертификационные циклы 1998, 2003 и 2007 гг. «ЛФК и спортивная медицина» 2001, профессиональная переподготовка, сертификат, общее усовершенствование 2006 г.

Ученую степень кандидата медицинских наук получил в 1992 г., доктор медицинских наук с 1997. Ученое звание доцент – с 1996 г., профессор – с 2000 г.

Трудовую деятельность начал в 1975 г. на городской станции скорой медицинской помощи г. Омска, где по 1978 г. работал санитаром, субординатором, врачом. Продолжил в 1978–1982 гг. врачом-ординатором кардиологического отделения, врачом 1-го поликлиниче-ского отделения Отделенческой клинической больницы на ст. Омск, МПС. В последующем обучался и работал в Омском государственном медицинском институте: 1984-1986 врач – лаборант кафедры госпитальной терапии, 1989–1993 – ассистент кафедры госпитальной терапии, 1993-1996 – ассистент кафедры физического воспитания и здоровья по курсу врачебного контроля и ЛФК, 1996-1998 – доцент кафедры физического воспитания и здоровья, зав. курсом врачебного контроля и ЛФК, 1998-2003 – зав. кафедрой традиционной и спортивной медицины, профессор. С 2003 г. работает в НОУ ВПО «Омский гуманитарный институт: 2003-2004 – профессор кафедры общей психологии, с 2004 – зав. кафедрой медико-биологических дисциплин. С 1999 г. – директор Некоммерческого партнерства «Научно-исследовательский институт новых медицинских технологий», с 1999-2008 – врач-консультант по ЛФК и терапии Омского областного врачебно-физкультурного диспансера, в 2001-2006 – врач ЛФК детского санатория «Юный нефтяник» Оздоровительного треста «Сургут» ОАО «Сургутнефтегаз».

Имеет две врачебные специальности: врач - специалист по терапии высшей категории с 1993 по 2013; врач - специалист по ЛФК и спортивной медицине высшей категории с 2002 по 2012.

Научных и учебно-методических опубликованных работ 215, включая 4 монографии, учебник, редактирование сборников, 4 свидетельства Роспатента. Под научным руководством подготовлено: 1 доктор медицинских наук, 6 кандидатов медицинских, биологических и педагогических наук. Член научно-координационного совета журнала «Вестник новых медицинских технологий» с 1994 по 1999г. Заместитель главного редактора журнала «Вестник Росздравнадзора».

С 1996 г. член-корреспондент, а с 1999 г. академик Академии медико-технических наук. Лауреат Премии Омского комсомола в области науки в 1988 г. Подготовил лучшего врача года области в номинации «реабилитолог», занявшего 2 место в РФ в 2003г. Награды ЦК ВЛКСМ: Грамоты и Почетный Знак «За активную работу в студенческих отрядах». Орден «За веру и верность». Почетные Грамоты и Благодарственные письма Управления и Министерства Здравоохранения области, Комитета по фармацевтической деятельности, Областного Комитета профсоюза медицинских работников, МЧС, Министерств молодежи и спорта, культуры области.

Разработал и проводил специальные курсы «Менеджмент в здравоохранении» для студентов и слушателей специальности «Государственное и муниципальное управление», также «Основы здорового образа жизни» и «Безопасность жизнедеятельности» для всех специальностей гуманитарного профиля.

Ученое звание: академик Академии медико-технических наук, профессор.

Редакционная коллегия журнала «Вестник новых медицинских технологий» выражает соболезнование родным и близким Рождественского М.Е.

К статье авторов: Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, Е.Г. Драндрова, О.Ю. Кострова, А.А. Котелкина «Тучноклеточная популяция тимуса при канцерогенезе потомства самок со вторичным иммунодефицитом»

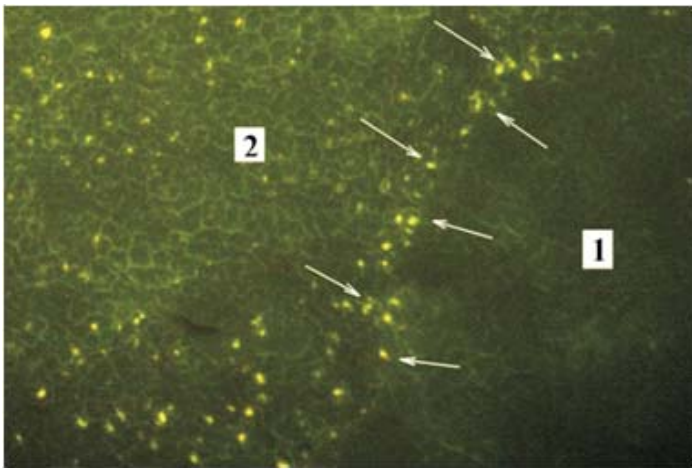


Рис. 1. Тимус. Потомство интактной крысы, 6 месяцев. Метод Кросса. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 100х. Люминесцирующие гранулярные клетки кортико-медуллярной зоны расположены плотным ободком вокруг мозгового вещества. 1 – мозговое вещество дольки; 2 – корковое вещество дольки. Стрелками указаны ЛГК кортико-медуллярной зоны

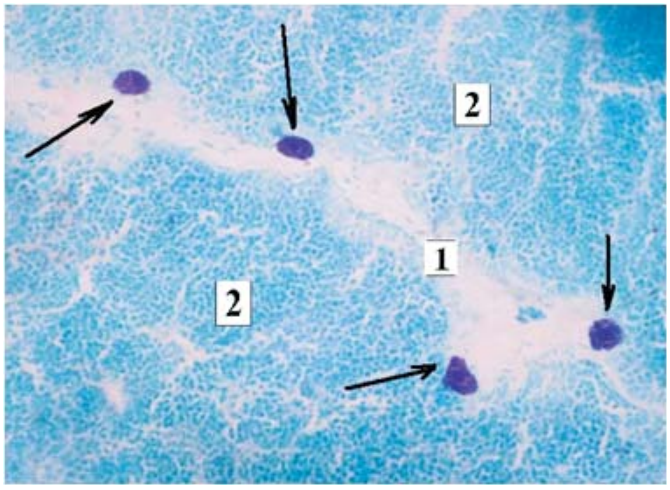


Рис. 2. Тимус. Потомство интактной крысы, 6 месяцев. Окраска полихромным толуидиновым синим по Унна. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. ТК вдоль междольковых соединительнотканных септ. 1 – междольковые перегородки; 2 – корковое вещество дольки. Стрелками указаны ТК

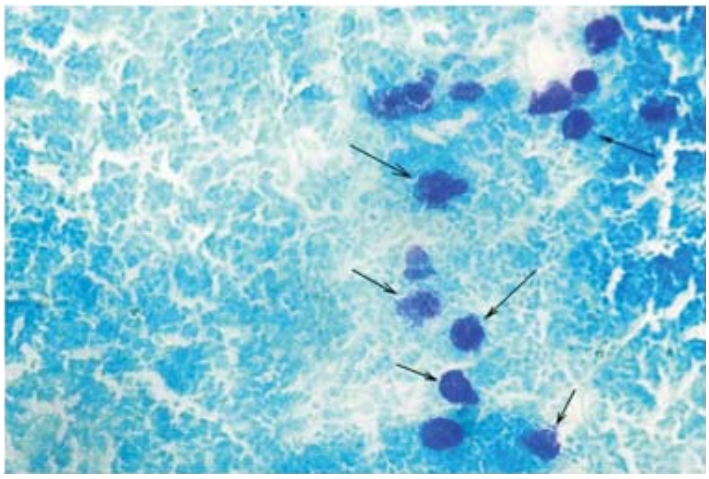


Рис. 3. Тимус. Потомство интактной крысы с введением канцерогена, 6 месяцев. Окраска полихромным толуидиновым синим по Унна. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. Скопление тучных клеток в междольковых перегородках (указаны стрелками)

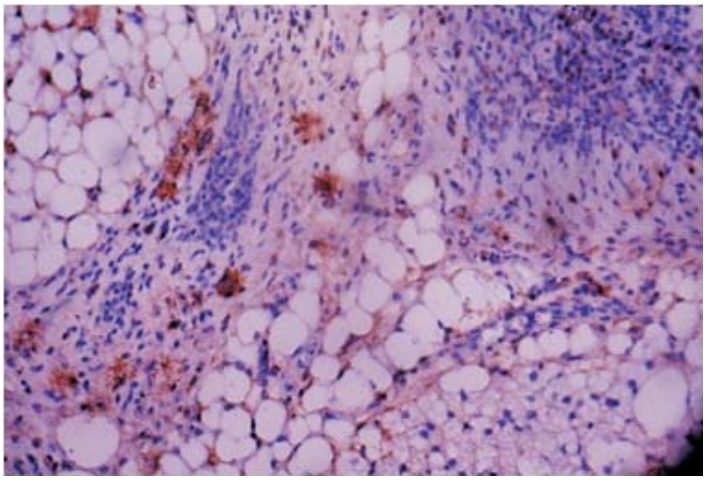


Рис. 4. Тимус. Потомство спленэктомированной крысы с введением канцерогена, 6 месяцев. Иммуногистохимическая реакция на триптазу тучных клеток. МИКРОМЕД 3 ЛЮМ. Ув. 400х. Увеличение количества триптоза-положительных тучных клеток

К статье авторов: Л.Н. Хижняк, Е.П. Хижняк, Е.И. Маевский
«Возможность применения миниатюрных инфракрасных камер нового поколения в медицинской диагностике»

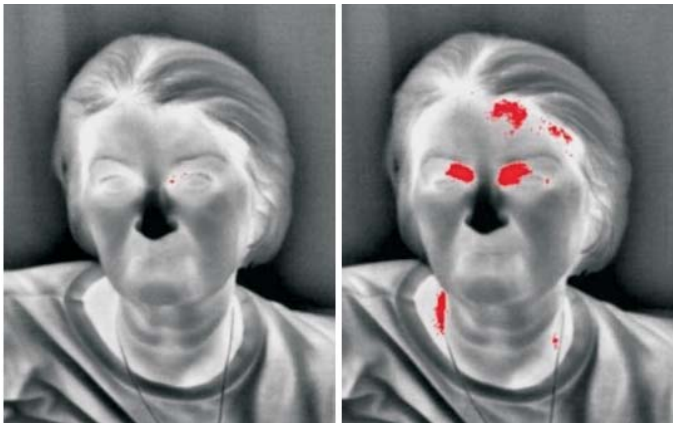


Рис. 6. Выделение областей, температура в которых превышает заданное значение. Слева – 0,99 Т(мах), справа – 0, 97 Т(мах). Приведены термограммы здорового человека

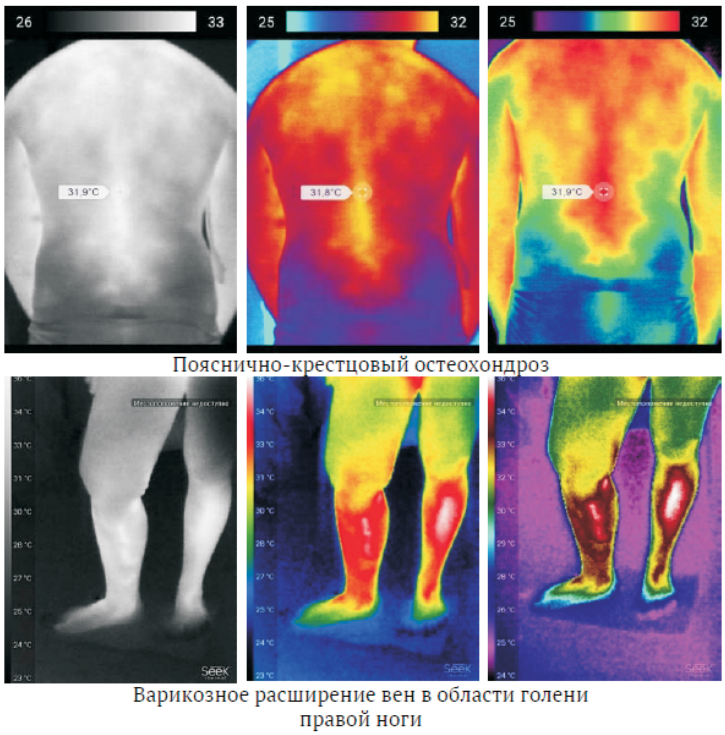


Рис. 7. Термограммы зарегистрированы миниатюрными ИК камерами

К статье авторов: Г.Н. Суворова, Ю.В. Мякишева, С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, О.Е. Давыдова, А.В. Лямин, Е.Е. Круглов, П.А. Сухачев «Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите»

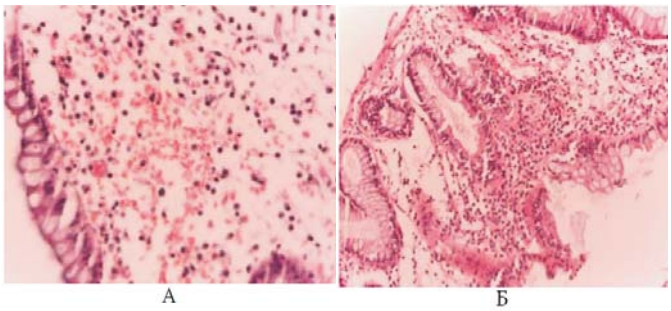


Рис. 1. Стенка толстой кишки пациента с язвенным колитом с выраженной степенью воспаления

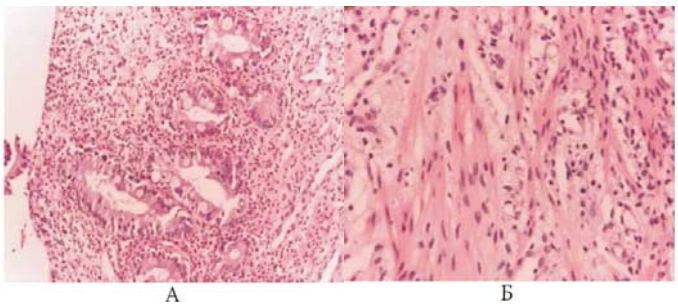


Рис. 2. Полиморфные изменения крипт толстой кишки пациента с язвенным колитом. Ув. ×20, 40

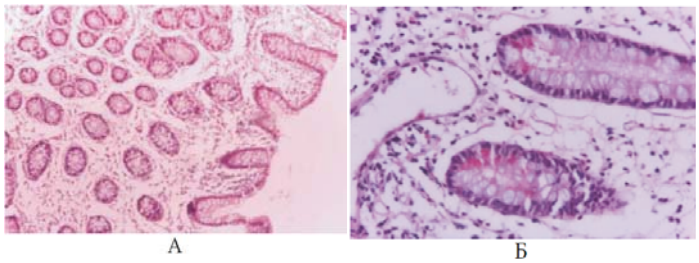


Рис. 3. Стенка толстой (А) и тонкой (Б) кишки при тотальном поражении. Ув. ×20, 40

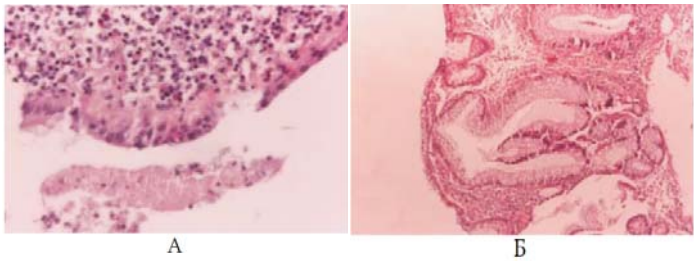


Рис. 4. Патоморфологическая картина умеренной (А) и минимальной (Б) степени воспаления при язвенном колите. Ув. ×40, 20